

SOLFIDIN® CLONAZEPAM

Comprimidos birranurados 0,5 mg y 2 mg
Gotas 2,5 mg / ml

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

Vía Oral
Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de 0,5 mg contiene:

Clonazepam 0,5 mg
Excipientes: Lactosa granulada; Avicel PH 101; Almidón de maíz; Estearato de magnesio; Laca eritrosina 40%; Azul Brillante LA 12,5%.

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Clonazepam 2 mg
Excipientes: Lactosa granulada; Avicel PH 101; Almidón de maíz; Ca-Di-SOL; Estearato de magnesio.

Cada mililitro de gotas contiene:

Clonazepam 2,5 mg
Excipientes: Sacarina sódica; Sabor durazno; Ácido acético c.s.; Propilenglicol c.s.

ADVERTENCIA: RIESGOS POR EL USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES; ABUSO, MAL USO Y ADICCIÓN; Y REACCIONES DE DEPENDENCIA Y ABSTINENCIA

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas sean inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Siga a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (consulte **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

El uso de benzodiazepinas, incluido SOLFIDIN®, expone a los usuarios a riesgos de abuso, mal uso y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves. Antes de recetar SOLFIDIN® durante el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente (consulte **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

El uso continuado de benzodiazepinas, incluido SOLFIDIN®, puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Los riesgos de dependencia y abstinencia aumentan con una mayor duración del tratamiento y una dosis diaria más alta. La interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis de SOLFIDIN®, después de su uso continuo pueden precipitar reacciones de abstinencia agudas, que pueden poner en peligro la vida. Para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, utilice una disminución gradual para suspender SOLFIDIN®, o reducir la dosis (consulte **POSOLÓGIA/ ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES**).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N03AE01
Derivado de la Benzodiazepina. Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Epilepsia

La mayoría de las formas clínicas de enfermedad epiléptica en

lactantes y niños, y más particularmente las ausencias típicas y atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), el síndrome de West, así como las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.

SOLFIDIN® también se puede utilizar en la epilepsia de adultos y en las crisis focales.

Trastorno de pánico

SOLFIDIN® está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia, según se define en el DSM-V. El trastorno de pánico se caracteriza por la aparición de ataques de pánico inesperados y la preocupación asociada de tener ataques adicionales, preocupación por las implicancias o consecuencias de los ataques y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques.

La eficacia del clonazepam se estableció en dos ensayos de 6 a 9 semanas en pacientes con trastorno de pánico cuyos diagnósticos correspondían a la categoría de trastorno de pánico del DSM-III-R.

El trastorno de pánico (DSM-V) se caracteriza por ataques de pánico inesperados y recurrentes, es decir, un período discreto de miedo o malestar intenso en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan su punto máximo en 10 minutos: (1) palpitaciones o frecuencia cardíaca acelerada; (2) sudoración; (3) temblores; (4) sensaciones de dificultad para respirar o asfixia; (5) sensación de shock; (6) dolor o malestar en el pecho; (7) náuseas o malestar abdominal; (8) sentirse mareado, inestable, aturdido o proclive al desmayo; (9) desrealización (sentimientos de irrealidad) o despersonalización (desapego de uno mismo); (10) miedo a perder el control; (11) miedo a morir; (12) parestasias (sensaciones de entumecimiento u hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

La eficacia de SOLFIDIN en uso a largo plazo, es decir, durante más de 9 semanas, no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados. El médico que elige usar SOLFIDIN en forma prolongada debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para cada paciente individual.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Clonazepam exhibe propiedades farmacológicas que son comunes a las benzodiazepinas e incluyen efectos anticonvulsivantes, sedantes, relajantes musculares y ansiolíticos. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el clonazepam ejerce sus efectos anticonvulsivos y antipánico, aunque se cree que está relacionado con su capacidad para mejorar la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central. El efecto central de las benzodiazepinas está mediado por una mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad de los receptores GABA por el neurotransmisor aumenta mediante una modulación alostérica positiva, lo que da como resultado una mejora del efecto del GABA liberado sobre la entrada de iones cloruro a través de la membrana postsináptica. También disponemos de datos experimentales en animales que muestran un efecto del clonazepam sobre la serotonina. 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 espigas y ondas 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
SOLFIDIN se absorbe rápida y completamente después de la 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, con una alta variabilidad entre pacientes. El monitoreo rutinario de las concentraciones plasmáticas de

SOLFIDIN no es de valor probado ya que no parece correlacionarse bien con la respuesta terapéutica ni con los efectos secundarios.

Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado de equilibrio son tres veces mayores cuando cotidianamente se utiliza una dosis una vez al día que con una dosis oral única; las proporciones de acumulación esperadas aumentan 5 y 7 cuando se toman dos veces al día y tres veces al día, respectivamente. Después de dosis repetidas de 2 mg tres veces al día, las concentraciones plasmáticas diarias de clonazepam en estado estacionario antes de la siguiente dosis promediaron 55 ng/ml. La relación entre la concentración plasmática y la dosis de clonazepam es lineal. Las concentraciones plasmáticas de clonazepam como anticonvulsivo se encuentran dentro del rango objetivo de 20 a 70 ng/ml. La mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas en estado estacionario superiores a 100 ng/ml desarrollaron fuertes reacciones tóxicas, incluido un aumento de la frecuencia de las convulsiones.

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.

El clonazepam difunde muy rápidamente a diferentes órganos y tejidos del cuerpo y se absorbe preferentemente en las estructuras cerebrales.

La vida media de distribución es de aproximadamente 0,5 a 1 hora. La unión a proteínas plasmáticas es del 82-86%. Después de una dosis oral única de 2 mg de clonazepam, el efecto aparece entre 30 y 60 minutos; dura de 6 a 8 horas en niños y de 8 a 12 horas en adultos.

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.

El clonazepam se convierte principalmente en 7-aminoclonazepam por reducción y en 7-acetaminoclonazepam por N-acetilación. Además, tiene lugar la hidroxilación en C-3. La enzima hepática citocromo P-450 3A4 participa en la reducción del grupo nitrilo del clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos o débilmente activos. Los metabolitos están presentes en la orina en forma de sustancias libres y conjugadas (glucurónico y sulfato).

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.

Cinética para determinados grupos de pacientes.

Trastornos de la función hepática

En pacientes con cirrosis, la vida media de clonazepam a las proteínas plasmáticas difiere significativamente de la observada en sujetos sanos (fracción libre $17,1 \pm 1\%$ frente a $13,9 \pm 0,2\%$).

Aunque no se ha estudiado más a fondo la influencia de la enfermedad hepática sobre la farmacocinética del clonazepam, la experiencia con una nitrobenzodiazepina muy similar (nitrazepam) indica que la eliminación del clonazepam libre puede reducirse en caso de cirrosis hepática.

Trastornos de la función renal

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del clonazepam. Según los criterios farmacocinéticos, generalmente no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se requiere un control regular de los parámetros individuales de la función renal.

Pacientes ancianos

No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en edades avanzadas. Al igual que con otras benzodiazepinas, la eliminación plasmática del clonazepam puede retrasarse en pacientes de edad avanzada o en casos de insuficiencia hepática. Esto debe tenerse en cuenta en la dosificación de

SOLFIDIN. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen más pronunciados en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes, incluso con concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas similares. Esto podría explicarse por cambios relacionados con la edad en las interacciones entre el ingrediente activo y el receptor, en los mecanismos que tienen lugar después de la unión del receptor y en la función de los órganos.

Pacientes pediátricos

En general, la cinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos. Tras la administración de dosis terapéuticas a niños (0,03 a 0,11 mg/kg/día), el rango de concentración sérica fue idéntico (13 a 72 ng/ml) al de las concentraciones efectivas encontradas en adultos. En los recién nacidos, la administración de dosis de 0,10 mg/kg dio lugar a concentraciones entre 28 y 117 ng/ml al final de una infusión corta, que cayeron 30 minutos después a entre 18 y 60 ng/ml; fueron tolerados sin efectos adversos significativos. En los recién nacidos, los valores de aclaramiento varían según la edad posnatal. Los valores de vida media de eliminación encontrados en recién nacidos son del mismo orden de magnitud que los reportados en adultos.

En niños se han reportado valores de clearance de $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (niños de 2 a 18 años) y $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (niños de 7 a 12 años); estos valores disminuyeron a medida que aumentó el peso corporal. Seguir una dieta cetogénica en niños no afecta las concentraciones de clonazepam.

Datos preclínicos 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.

Mutagenicidad

Los estudios de genotoxicidad con activación metabólica in vitro o mediada por el organismo huésped no revelaron efectos genotóxicos del clonazepam.

Carcinogenicidad

En un estudio de 18 meses con administración a largo plazo en ratas, no se encontraron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento hasta la dosis máxima estudiada de 300 mg/kg/día.

Toxicidad reproductiva

Los estudios de fertilidad y capacidad reproductiva general en ratas mostraron una disminución en la tasa de embarazo y un aumento en la mortalidad posnatal con dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

Teratogenicidad

No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo materno o embrionario en ratones o ratas después de la administración oral de clonazepam durante la organogénesis en dosis de hasta 20 y 100 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios en conejos, se observó un pequeño aumento no dependiente de la dosis en malformaciones similares (paladar hendido, párpados abiertos, fusión de esternbras y defectos de las extremidades) después de dosis de clonazepam de hasta 20 mg/kg/día (ver. "Embarazo, Lactancia").

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La posología de SOLFIDIN debe adaptarse en cada caso en función de la respuesta clínica, la tolerancia y la edad del paciente. Antes de utilizar SOLFIDIN además de otro tratamiento antiépileptico se debe tener en cuenta un posible aumento de efectos adversos.

Para establecer la posología, cuando se utiliza SOLFIDIN gotas, considerar que 25 gotas (1 ml) equivalen a 2,5 mg de clonazepam.

Epilepsia

Dosis habitual

Para lograr un ajuste óptimo de la dosis, se recomienda utilizar gotas en lactantes y comprimidos de 0,5 mg en niños. Durante la fase inicial del tratamiento, los comprimidos ranurados de 0,5 mg facilitan la administración de dosis diarias bajas en adultos. Los comprimidos de 2 mg de SOLFIDIN se pueden dividir en dos o cuartos para facilitar la dosificación.

Los primeros efectos de una dosis única de SOLFIDIN administrada por vía oral aparecen de 30 a 60 minutos después

de su toma y persisten de 6 a 8 horas en niños y de 8 a 12 horas en adultos.

Es fundamental, para evitar los efectos adversos iniciales, comenzar la dosis diaria (comprimidos o gotas) en etapas sucesivas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

Las gotas de SOLFIDIN se deben tomar a cucharadas y se pueden mezclar con agua, té o zumo de frutas. Las gotas de SOLFIDIN nunca deben introducirse directamente en la boca. Después de cada apertura, verifique que el gotero esté bien sujeto al cuello del frasco.

Bebés y niños hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso corporal)

La dosis inicial es de 0,01 a 0,03 mg/kg/día, dividida en 2 a 3 tomas al día. Esta dosis podrá incrementarse cada tres días hasta un máximo de 0,25 a 0,5 mg, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,05 a 0,1 mg/kg/día, o hasta que se controlen las convulsiones o hasta que los efectos indeseables impidan un aumento adicional.

En niños, la dosis máxima no debe exceder los 0,2 mg/kg/día. **Niños mayores de 10 años (o más de 30 kg)**

La dosis inicial recomendada es de 1 a 1,5 mg/día, dividida en tres tomas. La dosis puede aumentarse de 0,25 a 0,5 mg cada tres días, hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 3-6 mg/día.

Adultos

La dosis inicial no debe exceder los 1,5 mg/día, repartidos en tres tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,5 mg cada tres días, hasta que las convulsiones se controlen adecuadamente o los efectos adversos impidan un mayor aumento. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente para cada paciente, en función de sus reacciones clínicas. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 4 a 8 mg al día. En adultos, la dosis terapéutica máxima es de 20 mg/día, que no debe superarse.

La dosis diaria inicial debe dividirse en tres dosis iguales. En los casos en que sean necesarias varias dosis desiguales, la dosis más alta debe tomarse por la noche. La dosis diaria de mantenimiento debe alcanzarse preferentemente entre una y tres semanas después del tratamiento. Cuando se haya alcanzado la dosis de mantenimiento, la dosis diaria se puede tomar en una vez por la noche.

Instrucciones de dosificación especiales

Pacientes ancianos

Se dispone de datos limitados de estudios clínicos de clonazepam en pacientes con epilepsia mayores de 65 años. En pacientes de edad avanzada, se debe administrar la dosis más baja posible (ver "Farmacocinética, cinética para ciertos grupos de pacientes") y se debe aumentar la dosis con especial cuidado.

Pacientes con disfunción renal

La seguridad y eficacia del clonazepam no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, según criterios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes (ver también "Cinética para ciertos grupos de pacientes").

Pacientes con trastornos de la función hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben recibir tratamiento con SOLFIDIN (ver "Contraindicaciones"). Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben recibir la dosis más baja posible.

SOLFIDIN puede administrarse al mismo tiempo que uno o más fármacos antiepilépticos. En tales casos, la dosis de cada producto debe ajustarse individualmente, para lograr el efecto óptimo.

Como ocurre con todos los fármacos antiepilépticos, es importante que la administración de SOLFIDIN no se interrumpa bruscamente y que la dosis se reduzca gradualmente (ver también "Advertencias y precauciones" y "Reacciones adversas").

Trastorno de pánico

Adulto: la dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es de 0,25 mg dos veces al día. Para la mayoría de los pacientes, se puede aumentar la dosis objetivo de 1 mg/día después de 3 días. La dosis recomendada es 1 mg/día se basa en los resultados de un estudio de dosis fija en el que se observó el efecto óptimo con 1 mg/día. Las dosis más altas de 2, 3 y 4 mg/día en ese estudio

fueron menos efectivas que la dosis de 1 mg/día y se asociaron con más efectos adversos. Sin embargo, es posible que algunos pacientes individuales puedan beneficiarse hasta una dosis máxima de 4 mg/día y, en esos casos, la dosis puede aumentarse en incrementos de 0,125 a 0,25 mg dos veces al día cada 3 días hasta que el trastorno de pánico esté controlado o hasta que los efectos secundarios hagan que se produzcan mayores aumentos no deseados. Para reducir las molestias de la somnolencia, puede ser conveniente administrar una dosis antes de acostarse. El tratamiento debe suspenderse gradualmente, con una disminución de 0,125 mg dos veces al día cada 3 días, hasta la retirada completa del fármaco.

No hay evidencia disponible para responder a la pregunta de cuánto tiempo debe permanecer el paciente tratado con clonazepam. Por lo tanto, el médico que opte por utilizar SOLFIDIN durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco para cada paciente individual.

Pacientes pediátricos: No existe experiencia en ensayos clínicos con clonazepam en pacientes con trastorno de pánico menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No existe experiencia en ensayos clínicos con clonazepam en pacientes con trastorno de pánico de 65 años o más. En general, los pacientes de edad avanzada deben comenzar con dosis bajas de SOLFIDIN y observarse de cerca.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam u otras benzodiazepinas; o a cualquiera de los excipientes del fármaco. Insuficiencia respiratoria severa. Miastenia gravis.

Insuficiencia hepática severa

Dependencia clínica de medicamentos, narcóticos o alcohol. Glaucoma agudo de ángulo estrecho (puede usarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo la terapia adecuada).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General

Durante el tratamiento con clonazepam se puede notar una cierta caída en la eficacia. Se puede observar un aumento paradójico en la frecuencia de las crisis convulsivas o la aparición de un nuevo tipo de crisis. En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos, la dosis debe ajustarse individualmente de forma especialmente cuidadosa (ver también "Interacciones"). El tratamiento concomitante con valproato y clonazepam puede provocar un estado de petit mal epiléptico.

Cualquier tratamiento con un anticonvulsivo, en particular SOLFIDIN, no debe interrumpirse repentinamente, ya que esto puede desencadenar un estado epiléptico en el paciente epiléptico. Por tanto, si es necesaria una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, ésta debe realizarse de forma gradual.

El clonazepam sólo debe utilizarse con mucha precaución en casos de ataxia espinal o cerebelosa. Flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan recibido benzodiazepinas como tratamiento. La antagonización del efecto de las benzodiazepinas en estos pacientes puede desencadenar convulsiones.

Riesgos del uso concomitante con opiáceos

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluido SOLFIDIN, y opiáceos puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de benzodiazepinas y opiáceos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Los estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opiáceos y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con las drogas en comparación con el uso de opiáceos solos. Si se toma la decisión de prescribir SOLFIDIN concomitantemente con opiáceos, prescriba las dosis efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante, y siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Informe tanto a los pacientes como a los cuidadores sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando SOLFIDIN se usa con opioides.

Comportamiento e ideación suicidas

Los medicamentos antiépilépticos (FAE), incluido SOLFIDIN, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o conductas suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

Cualquiera que esté considerando recetar SOLFIDIN o cualquier otro FAE debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben FAE están asociadas con morbilidad y mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. Si durante el tratamiento surgen pensamientos o comportamientos suicidas, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y sus familias que los FAE aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y se les debe advertir de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos, comportamientos o pensamientos de autolisis suicidas. Los comportamientos preocupantes deben informarse inmediatamente al médico.

Pacientes con trastornos de la función hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a la aparición de episodios de encefalopatía hepática en personas con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con clonazepam (ver "Contraindicaciones"). Se deben tomar precauciones especiales al administrar SOLFIDIN a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Por tanto, estos pacientes deben recibir la dosis más baja posible.

Población pediátrica

En lactantes y niños pequeños, SOLFIDIN puede provocar, en particular, reacciones de hipersecreción salival o bronquial, lo que debe exigir la vigilancia de la permeabilidad del tracto respiratorio.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas como el clonazepam puede provocar dependencia psicológica y física a dosis terapéuticas. Este riesgo aumenta con dosis altas, durante tratamientos a largo plazo y, en particular, en pacientes con antecedentes de alcoholismo, dependencia o adicción a drogas, trastornos de personalidad, manifestos u otras enfermedades mentales graves. Ha habido informes de abuso entre consumidores de múltiples drogas. SOLFIDIN debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción (ver también "Interacciones" y "Sobredosis").

En casos de dependencia física, los síntomas de abstinencia aparecen si se interrumpe bruscamente el tratamiento.

Síntomas de abstinencia/abstinencia

En el contexto de un tratamiento a largo plazo, puede producirse un síndrome de abstinencia después de un largo período de uso, especialmente en dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se interrumpe bruscamente el tratamiento. Los síntomas pueden incluir agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, diarrea, ansiedad extrema, tensión, impaciencia, cambios de humor, confusión mental e irritabilidad, los cuales están relacionados con la enfermedad por la cual el paciente está siendo tratado. En casos severos, el paciente puede experimentar los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización o alucinaciones. Dado que el riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe repentinamente, es aconsejable evitar finalizar el tratamiento repentinamente y dejar de tomar el producto reduciendo gradualmente la dosis diaria, incluso después de un uso breve.

Ingesta simultánea de alcohol/sustancias con efecto

depresor del SNC

Se debe evitar el uso simultáneo de SOLFIDIN y alcohol y/o sustancias que ejerzan un efecto depresor central. Dicho uso simultáneo puede potenciar el efecto clínico de SOLFIDIN, lo que puede provocar algunas repercusiones, como sedación grave hasta como a muerte, así como depresión clínicamente significativa de la función respiratoria y/o cardiovascular (ver también las secciones "Interacciones" y "Sobredosis").

Historia de alcoholismo, abuso de drogas y abuso de medicamentos

Se han informado casos de abuso de SOLFIDIN entre consumidores de múltiples drogas. SOLFIDIN sólo debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes conocidos de alcoholismo, abuso de drogas o adicción a las drogas.

SOLFIDIN sólo debe utilizarse con especial precaución en casos de intoxicación aguda por alcohol o drogas.

Psicosis y depresión

No se recomienda el uso de benzodiazepinas como tratamiento primario para una condición psicótica.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes que tengan antecedentes de depresión o intentos de suicidio.

Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"

Se sabe que el uso de benzodiazepinas puede provocar reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresión, ansiedad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos conductuales adversos. Si se producen tales efectos, debe dejar de tomar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en niños y adolescentes, así como en pacientes de mayor edad. La dosis debe estar sujeta a una adaptación individual especialmente cuidadosa en estos grupos de edad.

Amnesia

A dosis terapéuticas, las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada, riesgo que aumenta a dosis elevadas. Esta amnesia puede ir acompañada de un comportamiento inadecuado.

Apnea del sueño

Debido a posibles efectos depresores aditivos sobre la respiración, no se recomienda el uso de benzodiazepinas en pacientes con apnea del sueño. La apnea del sueño parece ser más común en pacientes epilépticos, por lo que, teniendo en cuenta la sedación y depresión respiratoria inducida por las benzodiazepinas, es necesario tener en cuenta la relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis convulsivas y la hipoxia. Por lo tanto, SOLFIDIN sólo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño si el beneficio esperado supera el riesgo potencial.

Depresión respiratoria/ Enfermedades del tracto respiratorio

La depresión respiratoria puede causar depresión respiratoria y debe usarse con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño). En pacientes con una enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, en aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la dosis de SOLFIDIN debe adaptarse con especial cuidado a las necesidades individuales del paciente. Este efecto depresor puede ser más pronunciado en casos de obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, o cuando se administran otros fármacos que producen dicho efecto.

Porfiria

SOLFIDIN debe utilizarse con precaución en pacientes con porfiria, ya que el principio activo podría tener un efecto porfirigénico.

Administración de gotas

Las gotas de SOLFIDIN nunca deben introducirse directamente en la boca. Después de cada apertura, verifique que el gotero esté bien sujeto al cuello del frasco.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa (enfermedades hereditarias raras) no deben tomar este medicamento.

Pruebas de laboratorio durante la terapia a largo plazo

Se recomiendan recuentos sanguíneos y pruebas de función

hepática periódicos durante la terapia a largo plazo con SOLFIDIN.

Propioglengicol

SOLFIDIN, solución de gotas orales contiene propioglengicol. La administración concomitante con cualquier sustrato de alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años.

Aunque el propioglengicol no ha demostrado toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales o humanos, puede llegar al feto y se ha observado en la leche. Por lo tanto, la administración de propioglengicol a pacientes embarazadas o lactantes debe considerarse caso por caso.

Se requiere supervisión médica en pacientes con insuficiencia renal o trastornos de la función hepática, ya que se han informado diversas reacciones adversas atribuidas al propioglengicol, como disfunción renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda o disfunción hepática.

Diversas reacciones adversas, como hiperosmolaridad, acidosis láctica, disfunción renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda, cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión), trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones), depresión respiratoria, disnea, disfunción hepática, reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria o disfunción orgánica multisistémica han sido notificadas en dosis altas o durante el uso prolongado de propioglengicol.

Los efectos adversos generalmente reversionen después de suspender el propioglengicol; en casos más graves hemodilísis. Es necesaria la supervisión médica.

SOLFIDIN 0,5 mg contiene Eritrosina como colorante.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

SOLFIDIN puede administrarse al mismo tiempo que uno o más medicamentos antiépilépticos. Cuando se agrega otro fármaco al tratamiento existente de un paciente, la respuesta clínica siempre debe evaluarse con mucho cuidado porque es más probable que se produzcan efectos adversos como sedación y apatía. En este caso, la dosis de cada agente individual debe ajustarse para lograr el efecto óptimo buscado.

Efecto del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides: el uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a acciones en diferentes sitios receptores del SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en los sitios GABA_A y los opioides interactúan principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan benzodiazepinas y opioides, existe la posibilidad de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides. Limite la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides, y siga de cerca a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.

Interacciones farmacocinéticas

El uso concomitante de inductores de enzimas hepáticas como barbitúricos y fármacos antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, valproato puede aumentar el clearance de clonazepam y reducir sus concentraciones plasmáticas hasta en un 38%.

SOLFIDIN puede afectar la concentración de fenitoína.

Debido a que el clonazepam y la fenitoína interactúan, se ha descubierto que la concentración de fenitoína permanece igual, aumenta o disminuye cuando se coadministra con SOLFIDIN dependiendo de la dosis y los factores del paciente. SOLFIDIN por sí solo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. Aparte de CYP3A4, las enzimas implicadas en el metabolismo de SOLFIDIN no están claramente identificadas. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol) pueden interferir con el metabolismo de SOLFIDIN, dando lugar a concentraciones y efectos excesivos.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina sertralina (inductor débil de CYP3A4), fluoxetina (inhibidor de CYP2D6) y el fármaco antiépiléptico felbamato (inhibidor de CYP2C19; inductor de CYP3A4) no tienen ningún efecto sobre la farmacocinética de clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La acción depresora del SNC de los fármacos de la clase de las benzodiazepinas puede ser potenciada por el alcohol, los narcóticos, los barbitúricos, los hipnóticos no barbitúricos, los agentes ansiolíticos, las clases de agentes antisépticos fenotiazinas, tioxanteno y butirofenona, los inhibidores de la monoaminooxidasa y los antidepresivos tricíclicos, y por otros fármacos anticonvulsivos.

La combinación de SOLFIDIN con ácido valproico puede provocar ocasionalmente el desarrollo de un estado de ausencia. También es posible que se produzcan mayores efectos secundarios, como sedación y depresión cardiopulmonar, si SOLFIDIN se utiliza con depresores del SNC, incluido el alcohol. En este evento, SOLFIDIN puede estar en pacientes que reciben SOLFIDIN (ver también "Advertencias y precauciones").

También se puede encontrar información sobre otras sustancias depresoras del SNC, incluido el alcohol, en los títulos "Advertencias y precauciones" y "Sobredosis".

En terapias combinadas con fármacos activos en el SNC, la dosis de cada agente individual debe ajustarse para lograr el efecto óptimo.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

SOLFIDIN no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Si se prescribe SOLFIDIN a una paciente en edad fértil, se le debe indicar que se comunique con su médico de inmediato si desea quedar embarazada o sospecha que puede estarlo. Hay que tener en cuenta que el propio embarazo y la interrupción brusca del tratamiento pueden provocar un aumento de la epilepsia. El clonazepam atraviesa la placenta.

Los estudios en animales han demostrado que SOLFIDIN tiene efectos adversos en el feto (paladar hendido, párpados biertos, fusión esternal y defectos de la extremidad superior también

"Datos preclínicos"); sin embargo, no se han realizado estudios controlados en humanos.

Según estudios preclínicos, no se puede descartar que el clonazepam pueda provocar malformaciones congénitas. Existen informes de casos de malformaciones y retraso mental en niños expuestos prenatalmente después de sobredosis e intoxicación con benzodiazepinas. Las evaluaciones epidemiológicas revelaron que los anticonvulsivos actúan como teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar qué fármaco o combinación de fármacos es responsable de los defectos en los recién nacidos basándose en los informes epidemiológicos publicados. También existe la posibilidad de que otros factores, como los genéticos o la propia epilepsia, desempeñen un papel más importante en el desarrollo de defectos congénitos que la terapia farmacológica. Si el tratamiento con SOLFIDIN es esencial, se debe utilizar en la dosis más baja necesaria para controlar las convulsiones. Esto es especialmente importante en el primer trimestre del embarazo. Si esto es posible, se debe evitar la combinación con otros anticonvulsivos.

Si SOLFIDIN debe utilizarse por motivos urgentes en una fase avanzada del embarazo o durante el parto, se deben esperar repercusiones en el feto (p. ej. arritmia cardíaca) o en el recién nacido (p. ej. insuficiencia respiratoria leve, hipotermia, hipotensión, reflejo de succión debilitado o síndrome hipotónico del recién nacido).

Los hijos de madres que han usado benzodiazepinas durante períodos prolongados durante el embarazo pueden desarrollar una dependencia física. Se han informado síntomas de abstinencia en recién nacidos.

Lactancia

SOLFIDIN no debe utilizarse durante la lactancia, ya que pasa a la leche materna. Si hay una indicación convincente, se debe interrumpir la lactancia.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

SOLFIDIN tiene una influencia significativa sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Incluso cuando se utiliza según lo previsto, SOLFIDIN puede alterar la capacidad de reacción hasta tal punto que la capacidad de participar activamente en el tráfico rodado o de operar máquinas se vea significativamente afectada. Esto se aplica en mayor medida cuando se combina con alcohol. Por lo tanto, se debe evitar por completo la conducción de vehículos, el manejo de máquinas u otras actividades peligrosas, al menos durante los primeros días de

tratamiento. La decisión en cada caso individual la toma el médico tratante, teniendo en cuenta la reacción individual y la dosis respectiva (ver las secciones "Interacciones" y "Reacciones adversas").

REACCIONES ADVERSAS

Epilepsia

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia con SOLFIDIN se clasifican en las clases de órganos del sistema de trastornos del sistema nervioso y trastornos psiquiátricos. Hasta la fecha, aproximadamente el 50% de los pacientes ha experimentado somnolencia y aproximadamente el 30% de los pacientes ha experimentado ataxia. Se observaron problemas de conducta en aproximadamente el 25% de los pacientes. Estos efectos indeseables suelen ser transitorios y generalmente reversibles espontáneamente durante el curso del tratamiento o cuando se reduce la dosis. Se pueden prevenir parcialmente aumentando lentamente la dosis al inicio del tratamiento. Si se producen reacciones paradójicas durante el tratamiento con SOLFIDIN, se debe considerar la interrupción gradual del tratamiento. Pueden producirse reacciones de dependencia y abstinencia.

Puede producirse amnesia anterógrada cuando se utilizan benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado.

Se han notificado caídas y fracturas en pacientes tratados con benzodiazepinas. El riesgo aumenta con el uso simultáneo de sedantes (incluidas bebidas alcohólicas) y en pacientes de edad avanzada.

Puede producirse depresión respiratoria, especialmente cuando el clonazepam se administra por vía intravenosa. Este efecto puede verse aumentado por la obstrucción de las vías respiratorias o por daño cerebral preexistente y después del uso de otros fármacos con efectos depresores respiratorios y, en general, puede evitarse ajustando cuidadosamente la dosis a las necesidades individuales.

Se ha informado insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco, con el uso de clonazepam.

Las reacciones adversas se clasifican según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$), $< 1/100$ poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La información proviene de estudios clínicos y experiencia poscomercialización.

Enfermedades de la sangre y del sistema linfático.

Raras: trombocitopenia

Enfermedades del sistema inmunológico

Muy raro: shock anafiláctico

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas.

Enfermedades psiquiátricas

Raras: cambios en la libido, impotencia.

Frecuencia no conocida: labilidad afectiva y trastornos del estado de ánimo, confusión y desorientación. Depresión (pero también pueden estar asociadas con la enfermedad subyacente), reacciones paradójicas como inquietud (agitación), excitabilidad, irritabilidad, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirios, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, efectos amnésicos en caso de conducta inapropiada y otros efectos conductuales adversos. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en niños y pacientes de edad avanzada.

Reacciones de dependencia y abstinencia (ver "Advertencias y precauciones").

Enfermedades del sistema nervioso.

Frecuentes: déficit de concentración, fatiga, laxitud, somnolencia, reacción lenta, hipotonía muscular, vértigo y ataxia.

Raras: dolor de cabeza

Frecuencia no conocida: amnesia anterógrada, somnolencia y mareos. Especialmente con tratamientos a largo plazo o dosis altas, pueden ocurrir trastornos reversibles como movimientos y marcha inestables (ataxia), alteraciones visuales (visión doble, nistagmo) y habla lenta o confusa (disartria).

En determinadas formas de epilepsia, es posible un aumento de la frecuencia de las convulsiones con un tratamiento a largo plazo.

Enfermedades oculares

Común: nistagmo

Frecuencia no conocida: Puede producirse diplopía con tratamientos a largo plazo o dosis altas. Este fenómeno es reversible.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco

Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastínicas.

Frecuencia no conocida: depresión respiratoria, angioedema, edema laríngeo, dolor en el pecho.

Enfermedades del tracto gastrointestinal.

Raras: náuseas y síntomas epigástricos.

Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo.

Raras: urticaria, prurito, erupción cutánea, caída temporal del cabello y cambios de pigmentación.

Enfermedades musculoesqueléticas, del tejido conectivo y óseas.

Frecuencia no conocida: hipotonía muscular, a menudo debilidad muscular.

Estos efectos suelen ser transitorios y generalmente reversibles espontáneamente con el curso del tratamiento o cuando se reduce la dosis. Se pueden prevenir parcialmente aumentando lentamente la dosis al inicio del tratamiento.

Enfermedades de los riñones y del tracto urinario.

Rara: incontinencia urinaria

Enfermedades de los órganos sexuales y de la glándula mamaria.

Rara: disfunción erectil

Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración.

Frecuencia no conocida: síntomas de abstinencia (ver "Advertencias y medidas de precaución").

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales.

Frecuencia no conocida: caídas y fracturas.

Niños y jóvenes

Enfermedades endocrinas

Frecuencia no conocida: desarrollo prematuro reversible de caracteres sexuales secundarios en niños (pubertad precoz incompleta)

Enfermedades psiquiátricas

Frecuencia no conocida: Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en niños (y ancianos).

Enfermedades respiratorias, torácicas y mediastínicas

Frecuencia no conocida: En bebés y niños pequeños, SOLFIDIN puede provocar un aumento de la producción de saliva y una sobreproducción de secreciones bronquiales. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a mantener las vías respiratorias despejadas.

Otros eventos reportados incluyen: Cardiovasculares: Palpitaciones, hirsutismo, edema facial y de tobillo. Gastrointestinal: anorexia, lengua pastosa, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, dolor de encías. Genitourinario: disuria, enuresis, nicturia, retención urinaria. Hematopoyético: Anemia, leucopenia, eosinofilia.

Hepático: hepatomegalia, elevaciones transitorias de las transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina.

Musculoesquelético: dolor muscular. Varios: Deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, pérdida o aumento de peso. Neurológico: movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disidiadococnesia, apariencia de "ojos vidriosos", dolor de cabeza, hemicoreia, depresión respiratoria, temblor, vértigo. Psiquiátrico: histeria, insomnio, psicosis (es más probable que los efectos en el comportamiento ocurran en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos).Respiratorio: congestión torácica, rinorrea, dificultad para respirar.

Trastorno de pánico

Los eventos adversos durante la exposición a clonazepam se obtuvieron mediante informes espontáneos y los investigadores clínicos los registraron utilizando la terminología de su propia elección. En consecuencia, no es posible proporcionar una estimación significativa de la proporción de personas que

experimentan eventos adversos sin agrupar primero tipos similares de eventos en un número menor de categorías de eventos estandarizados.

Las frecuencias indicadas de eventos adversos representan la proporción de personas que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso surgido del tratamiento del tipo enumerado. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía la terapia después de la evaluación inicial.

Hallazgos adversos observados en ensayos controlados con placebo a corto plazo:

Eventos adversos asociados con la interrupción del tratamiento:

En general, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 17 % con clonazepam en comparación con el 9 % con placebo en los datos combinados de dos ensayos de 6 a 9 semanas. Los eventos más comunes (≥1%) asociados con la interrupción y una tasa de abandono dos veces o mayor con clonazepam que con placebo incluyeron los siguientes:

Evento adverso	Clonazepam (N=574)	Placebo (N=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareos	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Habilidad intelectual reducida	1%	0%

Eventos adversos que ocurren con una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con clonazepam:

La siguiente tabla enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda del trastorno de pánico en un conjunto de dos ensayos de 6 a 9 semanas. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con clonazepam (dosis que oscilan entre 0.5 y 4 mg/día) y cuya incidencia fue mayor que la de los pacientes tratados con placebo.

El prescriptor debe tener en cuenta que las cifras de la tabla no se pueden utilizar para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual cuando las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecieron en los ensayos clínicos. Del mismo modo, las frecuencias citadas no se pueden comparar con cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucren diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, las cifras citadas proporcionan al médico una base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos secundarios en la población estudiada.

Clonazepam dosis diaria máxima						
Evento adverso por Sistema de órganos	<1mg n=96	1-2mg n=129	2-3mg n=113	≥3mg n=235	todos los grupos N=574	Placebo N=294
Sistema nervioso central y periférico						
Somnolencia [†]	26	35	50	36	37	10
Mareos	5	5	12	8	8	4
Coordinación Anormal [†]	1	2	7	9	6	0
Ataxia [†]	2	1	8	8	5	0
Disartria [†]	0	0	4	3	2	0
Psiquiátricos						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Alteración de la memoria	2	5	2	5	4	2
Nerviosismo	1	4	3	4	3	2
Capacidad intelectual reducida	0	2	4	3	2	0
Labilidad emocional	0	1	2	2	1	1
Disminución de la libido	0	1	3	1	1	0
Confusión	0	2	2	1	1	0
Sistema respiratorio						
Tracto respiratorio superior Infección [†]	10	10	7	6	8	4
Sinusitis	4	2	8	4	4	3

Rinitis	3	2	4	2	2	1
Tos	2	2	4	0	2	0
Faringitis	1	1	3	2	2	1
Bronquitis	1	0	2	2	1	1
Sistema gastrointestinal						
Estreñimiento [†]	0	1	5	3	2	2
Apetito disminuido	1	1	0	3	1	1
Dolor abdominal [†]	2	2	2	0	1	1
Fatiga						
Reacción alérgica	9	6	7	7	7	4
	3	1	4	2	2	1
Musculoesquelético						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Trastornos del mecanismo de resistencia						
Influenza	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Frecuencia miccional	1	2	2	1	1	0
Infección del tracto urinario [†]	0	0	2	2	1	0
Trastornos de la visión						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Desórdenes reproductivos[‡]						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Retraso de la eyaculación	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos informados por al menos el 1% de los pacientes tratados con clonazepam y cuya incidencia fue mayor que la del placebo.

† Indica que el valor de p para la prueba de tendencia de dosis (Cochran-Mantel-Haenszel) para la incidencia de eventos adversos fue ≤0,10.

‡ Los denominadores de eventos en sistemas específicos de género son: n=240 (clonazepam), 102 (placebo) para hombres y 334 (clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

Incidencia de los eventos adversos más comúnmente observados* en el tratamiento agudo en un grupo de ensayos de 6 a 9 semanas:

Evento adverso	Clonazepam (N=574)	Placebo (N=294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Coordinación anormal	6%	0%
Ataxia	5%	0%

* Eventos emergentes del tratamiento para los cuales la incidencia en los pacientes con clonazepam fue del ≥5% y al menos el doble que en los pacientes con placebo.

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento:

En el conjunto de dos ensayos controlados con placebo a corto plazo, se informaron eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam frente al 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos ensayos, se informó que los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" llevaron a la interrupción del tratamiento en el 4% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Si bien estos hallazgos son dignos de mención, los datos de la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton (HAM-D) recopilados en estos ensayos revelaron una disminución mayor en las puntuaciones de HAM-D en el grupo de clonazepam que en el grupo de placebo, lo que sugiere que los pacientes tratados con clonazepam no estaban experimentando un empeoramiento o aparición de síntomas de depresión clínica. Otros eventos adversos observados durante la evaluación previa a la comercialización de clonazepam en el trastorno de pánico:

A continuación se muestra una lista de términos modificados que reflejan eventos adversos emergentes del tratamiento informados por pacientes tratados con clonazepam en dosis múltiples durante los ensayos clínicos. Se incluyen todos los eventos informados, excepto los que ya figuran en la tabla anterior de

evento adverso por sistema de órganos o en otras partes del prospecto, aquellos eventos cuya causa era remota, aquellos términos de eventos que fueron tan generales que no aquellos específicos y los eventos reportados solo una vez y que no tuvieron una probabilidad sustancial de poner en peligro la vida de forma aguda. Es importante resaltar que, si bien los hechos ocurrieron durante el tratamiento con clonazepam, no necesariamente fueron causados por este.

Los eventos se clasifican además por sistema corporal y se enumeran en orden de frecuencia decreciente. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, lo que se define como que ocurren entre 1/100 y 1/1000 pacientes.

Cuerpo en su conjunto: aumento de peso, accidente, disminución de peso, hinchazón, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbitario, lesión, malestar general, dolor, celulitis, inflamación localizada
Trastornos cardiovasculares: dolor en el pecho, hipotensión postural.

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesia, embotamiento, sensación de enuresis, parestia, temblor, ardor en la piel, caídas, sensación de plenitud de la cabeza, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua engrosada, espasmos

Trastornos del sistema gastrointestinal: malestar abdominal, inflamación gastrointestinal, malestar estomacal, dolor de muelas, flatulencia, acidez de estómago, aumento de saliva, trastorno dental, deposiciones frecuentes, dolor pélvico, dispepsia, hemorroides.

Trastornos auditivos y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oído, mareos.

Trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos: palpitaciones

Trastornos musculares y nutricionales: sed, gota
Trastornos del sistema musculoesquelético: dolor de espalda, fractura traumática, esguinces y torceduras, dolor de pierna, dolor de nuca, calambres musculares, calambres de pierna, dolor de tobillo, dolor de hombro, tendinitis, artralgia, hipertensión, lumbago, dolor de pies, dolor de mandíbula, dolor de rodilla, hinchazón de rodilla

Trastornos plaquetarios, hemorrágicos y de coagulación: sangrado dérmico

Trastornos psiquiátricos: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de las reacciones, agresión, apatía, alteración de la atención, excitación, ira, hambre anormal, ilusión, pesadillas, trastornos del sueño, suicidio, ideación, bostezo

Trastornos reproductivos femeninos: dolor de mama, irregularidad menstrual

Trastornos reproductivos masculinos: disminución de la eyaculación

Trastornos del mecanismo de resistencia: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, mononucleosis infecciosa, moniliasis

Trastornos del sistema respiratorio: estornudos excesivos, crisis asmática, disnea, hemorragia nasal, neumonía, pleuresia
Trastornos de la piel: acné, alopecia, xeroderma, dermatitis de contacto, enrojecimiento, prurito, reacción pustulosa, quemaduras en la piel, trastornos de la piel.

Otros sentidos especiales: pérdida del gusto.

Trastornos del sistema urinario: disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, disfunción de la vejiga, infección urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.
Trastornos vasculares (extracardíacos): tromboflebitis de la pierna

Trastornos de la visión: irritación ocular, alteraciones visuales, diplopía, espasmos oculares, orzuelos, defectos del campo visual, xerofalimia.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Los benzodiazepinas a menudo causan somnolencia, movimientos y marcha inestables (ataxia), habla lenta o arrastrada (disartria) y nistagmo. Una sobredosis de SOLFIDIN rara vez pone en peligro la vida cuando se toma solo, pero puede provocar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorespiratoria y coma. Si se produce un coma, suele durar

unas horas, pero también puede ser prolongado y cíclico, especialmente en pacientes mayores. Los pacientes pueden experimentar un aumento de las convulsiones a concentraciones plasmáticas supratérapias (ver sección "Farmacocinética, absorción"). El efecto depresor respiratorio de las benzodiazepinas puede agravar las enfermedades respiratorias existentes y, por tanto, este efecto es más grave en pacientes con enfermedades respiratorias.

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

Tratamiento

Monitoree los signos vitales del paciente e inicie medidas de apoyo según corresponda según la condición clínica del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático de los efectos cardiorespiratorios o del sistema nervioso central.

Se debe evitar una mayor absorción mediante métodos adecuados, p. ej. tratamiento con carbón activado en 1-2 horas. En pacientes mareados, la protección de las vías respiratorias es fundamental si se utiliza carbón activado. En el caso de ingestión mixta y sólo dentro de la primera hora después de la ingestión, se puede considerar el lavado gástrico, pero no como medida de rutina.

Si las funciones biológicas del SNC están gravemente reducidas, se puede considerar el uso del antagonista de las benzodiazepinas flumazenil. Esto sólo debe administrarse bajo estrecha supervisión. Debido a su corta vida media (aproximadamente 1 hora), se requiere vigilancia continua en pacientes que han recibido flumazenil después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenil no debe administrarse a pacientes que reciben medicamentos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antiepilépticos tríclicos). Para obtener más información sobre cómo usar este medicamento correctamente, consulte la información del producto flumazenil.

Aviso de advertencia

El uso del antagonista de las benzodiazepinas, flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia que recibieron benzodiazepinas como tratamiento. Antagonizar la acción de las benzodiazepinas puede provocar convulsiones en estos pacientes.

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

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

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

MODO DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original, proteger de la luz y la humedad.

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

PRESENTACIONES

SOLFIDIN 0,5 mg: envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos birranurados.

SOLFIDIN 2 mg: envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos birranurados.

SOLFIDIN gotas: envases conteniendo: 10 y 20 ml.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.570

Elaborado por: **LAFEDAR S.A.**

Valentin Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Entre Ríos.

Directora Técnica: M. Cristina Zuso. Farmacéutica.

Fecha de revisión: 11/2025

Disposición: DI-2025-8857-APN-ANMAT#MS

11-7308/B

LR510907

