

Nº Ref.:MT686963/15

CBG/GZR/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 14903/15

Santiago, 28 de agosto de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Aquiles Jara Morales, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Silesia S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT686963, de fecha de 30 de julio de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (CLOTIAZEPAM), Registro Sanitario Nº F-12499/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 30 de julio de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-12499/12 del producto farmacéutico RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (CLOTIAZEPAM).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015073030030498, emitido por Tesorería General de la República con fecha 30 de julio de 2015; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; el Reglamento de Productos Psicotrópicos aprobado por el Decreto Supremo Nº 405 de 1983; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg (CLOTIAZEPAM)**., registro sanitario Nº F-12499/12, concedido a Laboratorios Silesia S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

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

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

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

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Jefa (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
JOHANA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONALRIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

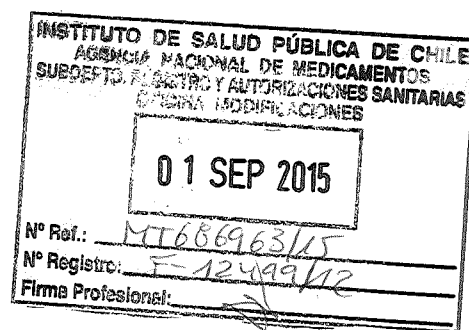
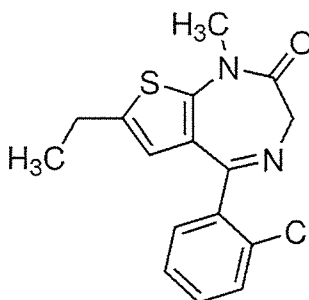
Clotiazepam 10 mg

Excipientes: ~~lactosa monohidrato, almidón de maíz, metilcelulosa, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio, cera carnauba, c.s.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el Registro Sanitario.

NOMBRE QUÍMICO:

5 -(2-clorofenil)-7-etil-1,3- dihidro-1-metil-2H-tieno (2,3-e) -1,4-diazepin-2-ona.

FÓRMULA ESTRUCTURAL:



ACCIÓN:

Clotiazepam es una nueva molécula derivada de la tienodiazepina, desarrollada por Welfide Corporation (anteriormente denominada Yoshitomi Pharmaceutica Industries Ltd.): tienodiazepina ansiolítica, de vida media corta. Como tal, presenta las acciones típicas de esta clase de fármacos: miorelajante, ansiolítica, sedante, hipnótica, anticonvulsivante, anmesiante, relacionados a una acción agonista específica sobre un receptor central, parte del complejo "receptor central GABA-OMEGA", también denominados BZD1 y BZD2. Se utiliza en dosis que dependen del efecto a obtener y de la edad del paciente ~~diario~~ para desórdenes ansiosos.

Los estudios farmacológicos han demostrado su efecto atenuante de conflictos y facilitador del manejo en animales de experimentación, como por ejemplo, ratas y monos, así como una alta afinidad hacia los receptores benzodiazepínicos cerebrales en test in-vitro, siendo este efecto prácticamente equipotente en comparación con diazepam. En ratas y ratones ha demostrado un efecto músculo-relajante más débil que el que presenta Diazepam y asimismo en la inhibición de actividades locomotoras espontáneas y reflejos en ratones. En la inhibición de actividades locomotoras espontáneas, ha demostrado tener un efecto más débil que el diazepam.

La toxicología del fármaco ha sido estudiada, contándose con estudios de toxicidad por dosis simple, repetida, teratogenicidad y estudios acerca de la posibilidad de aparición de dependencia física hacia el fármaco, además de estudios acerca de la mutagenicidad y otros.

Estos demuestran la seguridad del fármaco y una posible dependencia similar a las benzodiazepinas en general.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT686963/15

REG. ISP N° F-12499/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Los estudios farmacocinéticos indican que el fármaco presenta una rápida absorción tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas peak entre 0,5 y 1,5 horas. Su vida media de eliminación oscila entre las 4 y 18 horas y se liga a las proteínas aparentemente en una cantidad superior al 99 %. Los metabolitos activos principales son hidroxiclontazepam y desmetilclontazepam. La disponibilidad por vía oral y sublingual es prácticamente idéntica, lo que sugiere que existe un pequeño metabolismo hepático de primer paso. Aunque el volumen de distribución y clearance en pacientes cirróticos fue disminuido en comparación con un grupo control, la vida media de eliminación no se vió alterada significativamente entre ambos grupos.

No se apreció influencia en la farmacocinética del fármaco en caso de insuficiencia renal crónica. La eficacia clínica del producto ha sido estudiada desde la década de 1970, contándose con estudios en las diferentes fases de la investigación clínica, de tipo abierto y comparativo, principalmente frente a placebo y/o Diazepam o Flunitrazepam. Estos permitieron la aprobación y el lanzamiento del producto en Japón en el año 1979, Francia, en 1984; Bélgica, 1985, Italia, 1984; España, 1981; y Alemania, 1979.

INDICACIONES:

Tratamiento de la ansiedad generalizada.

CONTRAINDICACIONES:

Absolutas:

- Hipersensibilidad a Benzodiazepinas
- Insuficiencia respiratoria severa
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia o enfermedad hepática

Relativas:

- Miastenia (ver Precauciones y Advertencias)
- Consumo de alcohol (ver Interacciones)
- Lactancia (ver Embarazo y Lactancia)
- Glaucoma de ángulo estrecho.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Advertencias de tipo general:

- Dado que el producto puede producir somnolencia y reducción del estado de alerta, concentración, disminución de los reflejos, etc, debe recomendárseles abstenerse de conducir vehículos o manejar maquinarias delicadas.
- La suspensión o término del tratamiento debe ser gradual, con el fin de evitar la producción de fenómenos de rebote: se recomienda que el paciente sea informado acerca de esto, con el fin de minimizar los posibles efectos de esta fase.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia del fármaco en niños y adolescentes.

Precauciones:

El medicamento debe ser administrado con precaución en los siguientes casos.

- Pacientes con problemas cardíacos: por el eventual descenso de la presión sanguínea, debe administrarse con precaución en este tipo de pacientes.
- Pacientes con alteraciones de la función renal: Debe administrarse con precaución debido a que el efecto del fármaco puede verse alterado en estas condiciones y puede requerirse de ajuste de las dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

- Pacientes con alteración cerebral orgánica: pueden requerir de ajuste de la dosis debido a que éste puede verse aumentado.
- Pacientes ancianos: debe administrarse de preferencia comenzando el tratamiento, con dosis bajas, para ir ajustando paulatinamente.
- Debe tomarse la precaución de administrar las dosis más bajas al instaurar el tratamiento en pacientes debilitados, pues el efecto puede ser mayor a las dosis usuales.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada deben ser cuidadosamente vigilados, por la posibilidad de descompensación de la función respiratoria por efecto del fármaco.
- En caso de un aumento de las transaminasas, discontinuar el tratamiento y evaluar al paciente.
- No administrar por un período mayor a 3 meses.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia:

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es mayor también en pacientes con antecedentes de consumo de drogas o abuso de alcohol. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Amnesia:

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas:

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

El producto no debe administrarse durante el primer trimestre del embarazo. Durante los restantes meses, el fármaco sólo debe administrarse en casos de necesidad, y bajo estricta supervisión médica. **Tampoco se recomienda su uso durante el resto del embarazo y en caso que se use, su administración debería ser a las dosis mínimas efectivas sopesando el riesgo versus beneficio, ya que puede producirse hipotonía o dificultad respiratoria en el recién nacido.**

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato, como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

REF: MT686963/15

REG. ISP N° F-12499/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal.

Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS.

Dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

INTERACCIONES

No deben consumirse alcohol o bebidas o fármacos que lo contengan debido a su efecto sedante que puede potenciar el efecto del producto.

Se aconseja analizar cuidadosamente los otros posibles medicamentos prescritos al paciente, dado que otros depresores del S.N.C., tales como: derivados morfínicos (analgésicos y antitusivos), barbitúricos, antidepresivos-sedantes, antihistamínicos-H1 sedantes, ansiolíticos, neurolépticos, clonidina y derivados, entre otros, pueden potenciar la acción depresora central, con importantes eventuales consecuencias.

El tratamiento concomitante con Clozapina puede implicar riesgo aumentado de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco.

Las benzodiazepinas podrían interaccionar con antiácidos, carbamazepina, anticonceptivos, diltiazem, disulfiram, eritromicina, fluvoxamina, jugo de pomelo, algunos antifúngicos (como itraconazol, ketoconazol), nefazodona, propoxifeno, ranitidina, verapamilo, derivados del fentanilo, antidepresivos, isoniazida, levodopa, omeprazol, probenecid, rifampicina, escopolamina, zidovudina.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:

Las señales de sobredosis consisten principalmente en sueño profundo, el que incluso puede derivar en estado comatoso, dependiendo de la cantidad ingerida. Asimismo, se presenta signos de confusión mental, letargo, en los casos más leves.

Los casos más graves pueden presentar: ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria y, excepcionalmente, deceso.

En caso de que la sobredosis oral sea anterior a 1 hora, la inducción del vómito puede ser practicada si el paciente está consciente o, lavado gástrico con protección de las vías aéreas. Si ha transcurrido más de una hora, la administración de C activado puede permitir reducir la absorción del producto.

La administración de Flumazenil puede ser de utilidad para el diagnóstico y/o tratamiento de la sobredosis de benzodiazepinas, sin embargo, el antagonismo que esto implica puede favorecer la aparición de problemas neurológicos, tales como convulsiones.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas que se han comunicado con mayor frecuencia son somnolencia, que puede aparecer durante el día, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RIZE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg**

al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas, tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas, pueden ocurrir ocasionalmente.

Amnesia

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas.

Depresión

La utilización de benzodiacepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas.

Al utilizar benzodiacepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

Dependencia

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso. Aunque muy raramente, puede aparecer ictericia. En caso de aparición de anormalidades en las pruebas de función hepática, tales como elevación de los valores de GPT y GOT o ictericia, debe suspenderse la administración del fármaco y tomar las medidas oportunas.

El clotiazepam puede producir elevación de transaminasas hepáticas.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:

Administrar por vía oral y en todos los casos, a la dosis efectiva mínima, sin superar la dosis máxima. En todos los casos, debe tenerse presente la modalidad de disminución progresiva del fármaco al finalizar o suspender el tratamiento.

Adultos: en la práctica corriente: la posología habitual es de 10 a 15 mg al día, divididos en 2 a 3 dosis.

Esta dosis debe adaptarse individualmente en función de la respuesta terapéutica.

Casos más severos: se recomienda 15 a 30 mg al día, divididos en 3 dosis.

Ancianos o insuficientes renales: se recomienda disminuir la posología, como por ejemplo, a la mitad de la dosis promedio, la que puede ser suficiente.

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible, reevaluando éste en virtud de los resultados obtenidos y la tolerancia del paciente. En general, se considera que ésta no debe superar 8 a 12 semanas en la mayoría de los casos incluyendo el período de reducción paulatina de la dosis.

No administrar por más de 3 meses.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**