



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

1557

BUENOS AIRES,

18 FEB. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013462-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLONAGIN 0,25 - 0,5 - 1 - 2 / CLONAZEPAM COMPRIMIDOS BIRANURADOS, 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg - 2 mg; CLONAGIM / CLONAZEPAM, GOTAS, 2,5 mg/ml - INYECTABLE, 1,0 mg; CLONAGIN SL / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 0,25 mg; CLONAGIN D 0,25 - CLONAGIN D 0,5 / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, 0,25 mg - 0,50 mg; aprobada por Certificado N° 46.566.

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 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

CG



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

1557

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 217 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLONAGIN 0,25 - 0,5 - 1 - 2 / CLONAZEPAM COMPRIMIDOS BIRANURADOS, 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg - 2 mg; CLONAGIM / CLONAZEPAM, GOTAS, 2,5 mg/ml - INYECTABLE, 1,0 mg; CLONAGIN SL / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 0,25 mg; CLONAGIN D 0,25 - CLONAGIN D 0,5 / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, 0,25 mg - 0,50 mg; aprobada por Certificado N° 46.566 y Disposición N° 5667/97, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos

CG



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN N°

1557

textos constan de fojas 178 a 216, para los prospectos y de fojas 157 a 190, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5667/97 los prospectos autorizados por las fojas 178 a 190 y la información para el paciente autorizada por las fojas 157 a 163, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo 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° 46.566 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 e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-013462-15-9

DISPOSICIÓN N°

1557

Jfs

CG


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2016- Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°... **1.555...7** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.566 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLONAGIN 0,25 - 0,5 - 1 - 2 / CLONAZEPAM COMPRIMIDOS BIRANURADOS, 0,25 mg - 0,5 mg - 1 mg - 2 mg; CLONAGIM / CLONAZEPAM, GOTAS, 2,5 mg/ml - INYECTABLE, 1,0 mg; CLONAGIN SL / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS SUBLINGUALES, 0,25 mg; CLONAGIN D 0,25 - CLONAGIN D 0,5 / CLONAZEPAM, COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, 0,25 mg - 0,50 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5667/97.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004775-97-0.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2373/10.	Prospectos de fs. 178 a 216, corresponde desglosar de fs. 178 a 190. Información para el paciente de fs. 157 a 190, corresponde desglosar de fs. 157 a 163.-

CG ← 4



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.566 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

18 FEB. 2016

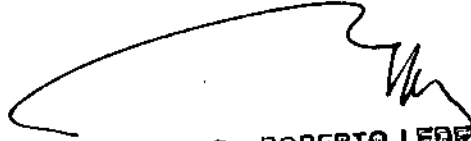
Expediente N° 1-0047-0000-013462-15-9

DISPOSICIÓN N°

1557

Jfs

CG


Dr. ROBERTO LEDEZMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

1557



18 FEB. 2016 BALIARDA, S.A.

Prospecto para el paciente

CLONAGIN 0,25	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 0,5	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 1	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 2	Comprimidos birranurados
CLONAGIN	Gotas
CLONAGIN SL	Comprimidos sublinguales
CLONAGIN D 0,25	Comprimidos de disolución bucal rápida
CLONAGIN D 0,5	Comprimidos de disolución bucal rápida

CLONAZEPAM

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada-Lista IV

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda CONSULTE A SU MÉDICO.

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.

¿Que contiene CLONAGIN?

Contiene *clonazepam*, una sustancia con acción ansiolítica y anticonvulsivante perteneciente al grupo de las benzodiazepinas.

¿En qué pacientes está indicado el uso de CLONAGIN?

CLONAGIN está indicado en:

- Trastornos de ansiedad: trastorno de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia (DSM-IV).
- Trastornos epilépticos:
 - Ausencias (Petit mal) refractarias a succinimidas.
 - Síndrome de Lennox-Gastaut (variante del petit mal), como monoterapia o como terapia coadyuvante.
 - Crisis akinéticas y mioclónicas.

¿En qué casos no debo tomar CLONAGIN?


No debe tomar CLONAGIN si Usted:

- Es alérgico a fármacos de la familia de las benzodiazepinas o a cualquier otro componente del producto (ver "Información adicional").
- Padece de glaucoma de ángulo estrecho (enfermedad ocular causada por la elevación rápida y dolorosa de la presión dentro del ojo).

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Cc


 Daniel Villalba
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 14475

155



BALIARDA S.A.



- Tiene problemas de dependencia de alcohol y drogas.
- Padece insuficiencia respiratoria severa.
- Padece trastorno hepático severo
- Sufre fenilcetonuria (solo para el caso de Clonagin SL comprimidos sublinguales por su contenido de aspartamo)

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, Ud. debe informarle si:

- Padece ataxia espinal o cerebelosa.
- Depresión, empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas o experimenta cambios de humor o en el comportamiento.
- Padece o ha padecido convulsiones.
- Padece una enfermedad respiratoria (como sialorrea).
- Presenta problemas en el riñón o en el hígado.
- Padece porfiria.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo, o si planeo quedar embarazada?

Antes de comenzar a tomar CLONAGIN, debe informarle si está embarazada, presume estarlo o si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. En especial infórmele si está bajo tratamiento con ciertos medicamentos utilizados para:

- Ansiedad o trastornos del sueño (medicamentos conocidos como depresores del sistema nervioso central como zolpidem, eszopiclona, fenobarbital).
- Dolor severo (analgésicos derivados de la morfina como codeína)
- Trastornos convulsivos (tratamiento conjunto con otras drogas antiepilépticas como ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital).
- Gastritis (antiácidos como ranitidina y propantelina).
- Medicamentos orales para infecciones provocadas por hongos (como ketoconazol).

¿Qué dosis debo tomar de CLONAGIN y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta de CLONAGIN y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

Para su información, de acuerdo a las diferentes indicaciones, las dosis orientativas son:


Trastornos epilépticos

Adultos:

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

CG


Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M/I 14.475

Dosis inicial: se recomienda no superar los 1,5 mg/día repartidos en 3 tomas, la dosis de mantenimiento se determina individualmente para cada paciente.

Dosis máxima recomendada: 20 mg/día.

Niños de hasta 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso):

Dosis inicial: 0,01 – 0,03 mg/kg/día sin exceder los 0,05 mg/ kg /día en 2 o 3 tomas.

Dosis de mantenimiento: 0,1-0,2 mg/kg/día

En niños con un peso < 30 Kg se recomienda utilizar clonazepam solución oral.

Niños y adolescentes de 10 a 16 años:

Dosis inicial: 1-1,5 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas.

Dosis de mantenimiento: 3-6 mg/día

Trastorno de ansiedad

Adultos:

Dosis inicial: 0,25 mg, 2 veces por día.

Dosis máxima: 4 mg/día.

¿Se pueden tratar niños con trastorno de ansiedad con CLONAGIN?

No, CLONAGIN no está indicado en menores de 18 años con trastorno de ansiedad.

¿Si padezco problemas de riñón o hígado, es necesario modificar la dosis?

Sí, posiblemente su médico le indique una dosis menor a la del esquema arriba descripto.

¿En los pacientes ancianos es necesario modificar la dosis?

Sí, es probable que usted requiera una dosis inicial menor.

¿Cómo debo tomar CLONAGIN?

CLONAGIN comprimidos: ingerir con agua y sin masticar.

CLONAGIN SL comprimidos sublinguales:

- Colocar el comprimido de Clonagin SL debajo de la lengua.
- Mantenerlo durante por lo menos 3 (tres) minutos.
- Evitar la deglución antes de transcurrido dicho tiempo.

CLONAGIN Gotas: las gotas deben diluirse en agua, té o jugos de fruta en una cuchara y se tomara de la misma. No dosificar directamente de la boca.

1 mL de solución oral = 25 gotas = 2,5 mg de clonazepam

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de CLONAGIN?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura. En general la dosis debe reducirse gradualmente para evitar efectos no deseados (efectos de retirada).

En algunos casos puede ser necesario implementar una terapia de sustitución con otro anticonvulsivante.

No deje de tomar CLONAGIN repentinamente sin haber hablado con su médico.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de CLONAGIN?

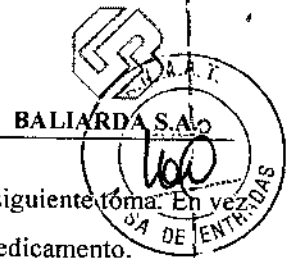
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14/475

CG

1557



Si usted olvidó tomar una dosis nunca debe tomar una dosis doble cuando le toque la siguiente toma. En vez de ello simplemente continúe con la dosis habitual en la próxima administración del medicamento.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de CLONAGIN mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de CLONAGIN, consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

¿Debo adoptar alguna precaución con alimentos o bebidas durante el tratamiento con CLONAGIN?

Se aconseja no tomar alcohol.

¿Puedo conducir, operar maquinarias pesadas o realizar tareas peligrosas durante el tratamiento con CLONAGIN?

CLONAGIN puede enlentecer sus pensamientos y habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta CLONAGIN.

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con CLONAGIN?

Como todos los medicamentos CLONAGIN puede causar efectos indeseables en algunos pacientes. Los efectos indeseables que se han observado con mayor frecuencia con clonazepam incluyen: somnolencia, problemas para caminar o de coordinación de los movimientos, depresión, trastornos de comportamiento.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

T. Epilepticos

¿Cómo debo conservar CLONAGIN?

CLONAGIN (comprimidos): 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2mg – CLONAGIN SL (comprimidos sublinguales):

Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

CLONAGIN (Gotas): Mantener a temperatura no superior a 30°C, y al abrigo de la luz.

No utilice CLONAGIN después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Clonagin 0,25

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: Ludipress 167.6 mg, Ac-di-sol 6.0 mg, talco 3.0 mg, estearato de magnesio 3.0 mg, laca amarillo de quinolina 110 µg, laca azul brillante 20.6 µg, laca amarillo ocaso 20.6 µg.

Clonagin 0,5

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes: Ludipress 167.50 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnésio 3.00 mg.

Clonagin 1

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

CG

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 1,00 mg

Excipientes: Ludipress 167.50 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnésio 3.00 mg, laca de amarillo quinolina 0.20 mg.

Clonagin 2

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 2,00 mg

Excipientes: Ludipress 166.00 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnésio 3.00 mg, laca de azul brillante 0.03 mg.

Clonagin (Gotas)

Cada ml contiene:

Clonazepam 2,5 mg

Excipientes: esencia de durazno 2.0 mg, sacarina sódica 5.0 mg, ácido cítrico 1.37, citrato de sodio dihidrato 0.55 mg, butilhidroxitolueno 0.1 mg, butilhidroxianisol 0.1 mg, agua purificada 3.0 mg, propilenglicol c.s.p. 1.0 ml.

1 ml = 25 gotas

Clonagin SL (Comprimidos sublinguales)

Cada comprimido sublingual contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: Ludipress 33.07 mg, aspartame 0.08 mg, croscarmelosa sódica 5.00 mg, estearil fumarato de sodio 1.60 mg.

Clonagin (Inyectable)

Cada ampolla con principio activo contiene:

Clonazepam 1,0 mg

Excipientes: etanol 159.0 mg, alcohol bencílico 30.0 mg, ácido acético c.s.p. pH 3.0 – 4.0, propilenglicol c.s.p. 1.0 ml, agua para inyectables c.s.p. 1.0 mL

Clonagin D 0,25 mg

Cada comprimido de disolución bucal rápida contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio 0.50 mg, Aerosil 200 2.25 mg, Ludipress 29.0 mg, aspartamo 0.5 mg, talco 1.5 mg, almidón sodio glicolato 15.0 mg, estearil fumarato de sodio 1.0 mg.

Clonagin D 0,5 mg

Cada comprimido de disolución bucal rápida contiene:

AG ALEJANDRO SARAFUGLU Apoderado

Daniel Vilalba CO-DIRECTOR TÉCNICO M.N. 14,475

1557



Clonazepam 0,50 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio 1.00 mg, Aerosil 200 2.25 mg, Ludipress 27.0 mg, aspartamo 0.5 mg, talco 1.5 mg, almidón sodio glicolato 15.0 mg, estearil fumarato de sodio 1.0 mg, óxido de hierro marrón 1,0 mg.

Contenido del envase y aspecto del producto:

Clonagin 0,25: Envases conteniendo 20; 30 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color verde, birranurados

Vida útil: 36 meses

Clonagin 0,5: Envases conteniendo 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color blanco, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin 1: Envases conteniendo 10; 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color amarillo, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin 2: Envases conteniendo 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color celeste, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin (Gotas): Envases de 10 y 20 ml, con gotero dosificador.

Solución ligeramente amarillenta, transparente, con aroma a durazno.

Vida útil: 36 meses

Clonagin SL: Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos sublinguales.

Comprimidos redondos, color blanco, sin ranura.

Vida útil: 24 meses

Clonagin D 0.25 mg: Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos de disolución bucal rápida.

Comprimidos redondos, color blanco.

Vida útil: 24 meses

Clonagin D 0.5 mg: Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos de disolución bucal rápida.

Comprimidos redondos, color marrón.

Vida útil: 24 meses

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de CLONAGIN en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12.475

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46566

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Última revisión.../.../...

CC
ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villaiba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



1557

BALZARDA S.A.

Proyecto de Prospecto

CLONAGIN 0,25	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 0,5	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 1	Comprimidos birranurados
CLONAGIN 2	Comprimidos birranurados
CLONAGIN	Gotas
CLONAGIN SL	Comprimidos sublinguales
CLONAGIN	Inyectable
CLONAGIN D 0,25	Comprimidos de disolución bucal rápida
CLONAGIN D 0,5	Comprimidos de disolución bucal rápida

CLONAZEPAM

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada – Lista IV

FORMULA:

Clonagin 0,25

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: Ludipress 167.6 mg, Ac-di-sol 6.0 mg, talco 3.0 mg, estearato de magnesio 3.0 mg, laca amarillo de quinolina 110 µg, laca azul brillante 20.6 µg, laca amarillo ocaseo 20.6 µg.

Clonagin 0,5

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes: Ludipress 167.50 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnesio 3.00 mg.

Clonagin 1

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 1,00 mg

Excipientes: Ludipress 167.50 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnesio 3.00 mg, laca de amarillo quinolina 0.20 mg.

Clonagin 2 mg

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 2,00 mg

Excipientes: Ludipress 166.00 mg, croscarmelosa sódica 6.00 mg, talco 3.00 mg, estearato de magnesio 3.00 mg, laca de azul brillante 0.03 mg.

Clonagin (Gotas)

Cada ml contiene:

Clonazepam 2,5 mg

Excipientes: esencia de durazno 2.0 mg, sacarina sódica 5.0 mg, ácido cítrico 1.37 mg, citrato de sodio dihidrato 0.5 mg, butilhidroxitolueno 0.1 mg, butilhidroxianisol 0.1 mg, agua purificada 3.0 mg, propilenglicol c.s.p. 1.0 ml.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

CG

el Milaba
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 74.475



1557

1ml = 25 gotas

Clonagin SL (Comprimidos sublinguales)

Cada comprimido sublingual contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: Ludipress 33.07 mg, aspartame 0.08 mg, croscarmelosa sódica 5.00 mg, estearil fumarato de sodio 1.60 mg.

Clonagin (Inyectable)

Cada ampolla con principio activo contiene:

Clonazepam 1,0 mg

Excipientes: etanol 159.0 mg, alcohol bencílico 30.0 mg, ácido acético c.s.p. pH 3.0 - 4.0, propilenglicol c.s.p. 1,0 ml, agua para inyectables c.s.p. 1.0 mL.

Clonagin D 0,25 mg

Cada comprimido de disolución bucal rápida contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio 0.50 mg, Aerosil 200 2.25 mg, Ludipress 29.0 mg, aspartamo 0.5 mg, talco 1.5 mg, almidón sodio glicolato 15.0 mg, estearil fumarato de sodio 1.0 mg.

Clonagin D 0,5 mg

Cada comprimido de disolución bucal rápida contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes: laurilsulfato de sodio 1.00 mg, Aerosil 200 2.25 mg, Ludipress 27.0 mg, aspartamo 0.5 mg, talco 1.5 mg, almidón sodio glicolato 15.0 mg, estearil fumarato de sodio 1.0 mg, oxido de hierro marrón 1,0 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Ansiolítico. Anticonvulsivante. (Código ATC: N03AE01)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El clonazepam es un derivado benzodiazepínico, que en experimentos en animales ha demostrado los efectos farmacológicos característicos de las 1,4 - benzodiazepinas: ansiolítico, miorrelejante, sedante, anticonvulsivante.

Se cree que el mecanismo por el cual clonazepam ejerce sus efectos está relacionado con el aumento de la actividad inhibitoria postsináptica mediada por ácido gama-aminobutírico (GABA), en el SNC.

En humanos, el clonazepam puede suprimir las descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencia (petit mal) y disminuir la frecuencia, amplitud, duración y extensión de las descargas en convulsiones motoras menores.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



Vía oral: el clonazepam es rápidamente absorbido tras la administración oral. La absorción de clonazepam por vía oral alcanza el 82 - 98% de la dosis. En la mayoría de los casos el pico plasmático se observa luego de 1 a 4 horas de la toma. La biodisponibilidad por vía oral es del 90 %.

Luego de una dosis oral única, el inicio de la acción depende en gran medida de la velocidad de absorción. Luego de dosis múltiples, el efecto depende parcialmente de la velocidad y extensión de la acumulación de la droga, la cual se relaciona a su vez con la vida media de eliminación y el clearance.

Vía intravenosa: el efecto de clonazepam, por vía intravenosa directa, es inmediato en la mayoría de los casos y su acción puede durar tres horas.

Distribución: clonazepam se une a proteínas plasmáticas en un 85% aproximadamente. El volumen medio de distribución de clonazepam se calcula en unos 31/kg.

A dosis diarias de 6 mg, las concentraciones plasmáticas del principio activo en el estado estacionario son de 25 -75 ng/ml. En el estado estacionario, tras la administración repetida del producto, la concentraciones plasmáticas pueden ser cuatro veces más elevadas que las observadas con una dosis única.

Clonazepam atraviesa la barrera placentaria, y se ha detectado su presencia en la leche materna.

Las concentraciones plasmáticas que se correlacionan con un efecto óptimo se sitúan entre 20 y 70 ng/ml (promedio 55 ng/ml, aprox.). Luego de una dosis única oral de 2 mg de clonazepam, el efecto se manifiesta en el lapso de 30-60 minutos, y dura 6-8 horas en el niño y 8-12 horas en el adulto. Luego de la administración i.v., el efecto es inmediato y dura 2-3 horas.

Metabolismo: clonazepam sufre un extenso metabolismo hepático, principalmente a través del sistema citocromo P - 450 incluyendo CYP3A. Se excreta principalmente por vía urinaria. Se han detectado 5 metabolitos en orina. El principal metabolito es el 7-amino-clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante.

La farmacocinética de clonazepam es dosis-dependiente en el rango de dosis utilizado.

Excreción: la vida media de eliminación es de 20-60 horas (promedio 30 horas). En un lapso de 4-10 días, el 50-70 % de una dosis oral de clonazepam es eliminada en la orina y el 10-30 % en las heces, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5 % de la dosis aparece en la orina bajo la forma de clonazepam sin metabolizar.

Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:

Dado que el metabolismo de clonazepam tiene lugar en el hígado, es de esperar que la enfermedad hepática altere la eliminación de la droga.

Como con otras benzodiazepinas, la eliminación plasmática de clonazepam puede estar retardada en el anciano y en el recién nacido, así como en pacientes con trastornos de la función renal.

INDICACIONES:

- Trastornos de Ansiedad: trastorno de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia (DSM-IV).
- Trastornos epilépticos:
 - Ausencias (Petit mal) refractarias a succinimidas.

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.W. 14,475

CG



- Síndrome de Lennox-Gastaut (variante del petit mal), como monoterapia o como terapia coadyuvante.
- Crisis akinéticas y mioclónicas.

La eficacia del tratamiento a largo plazo de clonazepam (más de 9 semanas) no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios clínicos controlados. El médico que elija administrar clonazepam por períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para cada paciente.

Vía inyectable (iv):

Tratamiento de emergencia en el estado de mal o status epiléptico, como alternativa a otras benzodiazepinas.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía oral:

La dosis debe adecuarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente. En los casos nuevos y no refractarios al tratamiento, es recomendable comenzar con dosis bajas y elevar progresivamente la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada.

Trastornos epilépticos:

Adultos:

Dosis inicial: se recomienda no superar los 1,5 mg/día repartidos en 3 tomas. La dosis puede incrementarse de 0,5 - 1 mg cada 3 días hasta lograr el control de las crisis o hasta que la aparición de efectos adversos impida incrementos posteriores.

La dosis de mantenimiento debe ser determinada individualmente para cada paciente en función de la respuesta y la tolerancia. Dosis máxima recomendada: 20 mg/ día.

Niños de hasta 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso):

Dosis inicial: 0,01 - 0,03 mg/kg/día sin exceder los 0,05 mg/ kg /día en dos o tres tomas. El incremento de la dosis no debe exceder de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg/día, o menor si con esta se lograra el control de las crisis, o la aparición de efectos adversos impidiera incrementos posteriores.

Cuando sea posible la dosis deberá dividirse en tres tomas iguales, o bien deberá administrarse la mayor dosis antes de acostarse, a fin de minimizar la somnolencia diurna.

A fin de lograr un óptimo ajuste posológico, en niños menores de 6 años se recomienda utilizar la solución oral. *1 ml de solución oral = 25 gotas = 2,5 mg de Clonazepam.*

Las gotas deben diluirse en agua, té o jugos de fruta en una cuchara y se tomará de la misma. No dosificar directamente en la boca.

Niños y adolescentes de 10 a 16 años:

La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance la dosis de mantenimiento individual (por lo general, de 3-6 mg/día).

Pacientes geriátricos:

No hay experiencia clínica con clonazepam en trastornos epilépticos en pacientes de 65 años o mayores. En general, los pacientes geriátricos deben empezar con dosis bajas de clonazepam y ser monitoreados.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

CG



Trastornos de angustia:

Adultos:

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg, dos veces por día. La dosis puede ser incrementada a 1 mg/día luego de tres días. En ensayos clínicos esta ha resultado ser la dosis óptima en la mayoría de los pacientes; no obstante, en algunos pacientes pueden ser adecuadas dosis de hasta 4 mg/día. En tales casos la dosis puede incrementarse de 0,125 a 0,25 mg (2 veces por día) cada tres días, hasta lograr el control de los síntomas o hasta la aparición de efectos adversos que impidan incrementos posteriores. Para reducir la somnolencia, se recomienda la administración de una dosis antes de dormir.

No hay evidencia disponible sobre el tiempo que un paciente debe permanecer bajo tratamiento con clonazepam. Por lo tanto, en caso de prescribirse Clonagin durante períodos prolongados deberá reevaluarse periódicamente la utilidad del fármaco en forma individual de acuerdo con la respuesta de cada paciente.

El tratamiento con Clonagin no deberá suspenderse en forma abrupta. La discontinuación del tratamiento deberá realizarse gradualmente (por ej = 0,125 mg cada 3 días).

Pacientes pediátricos:

No hay evidencia clínica con clonazepam en trastornos de pánico en menores de 18 años.

Pacientes geriátricos:

No hay experiencia clínica con clonazepam en trastornos de pánico en pacientes de 65 años o mayores. En general, los pacientes geriátricos deben empezar con dosis bajas de clonazepam y ser monitoreados.

Clonagin SL comprimidos sublinguales: en las crisis agudas de pánico y/o ansiedad administrar un comprimido sublingual de 0,25 mg.

Modo de administración: a efectos de lograr la rapidez de acción propia de la vía sublingual se recomienda:

- Colocar el comprimido de Clonagin SL debajo de la lengua.
- Mantenerlo durante por lo menos 3 (tres) minutos.
- Evitar la deglución antes de transcurrido dicho tiempo.

Vía inyectable:

La dosis será determinada individualmente dependiendo de la respuesta del paciente, de la naturaleza de su enfermedad, de su edad y de su peso.

En el tratamiento del estado de mal epiléptico o status epiléptico, se recomiendan las siguientes dosis:

Dosis inicial:

-Lactantes y niños: 0,5 mg (½ ampolla) por inyección intravenosa lenta.

-Adultos: 1 mg (1 ampolla) vía i.v. lenta.

Repetir si es necesario, eventualmente bajo la forma de infusión endovenosa lenta. El producto no debe ser administrado por vía intramuscular, salvo en casos excepcionales o en los que la administración intravenosa no es posible.

La dosis diaria máxima promedio en adultos es de 13 mg i.v

Modo de administración:

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villaalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.M. 19,475

Clonagin (Inyectable) puede administrarse por vía intravenosa lenta. Antes de su utilización, las dos ampollas contenidas en el envase (la del principio activo y la ampolla solvente) deben ser mezcladas, y una vez preparada la solución inyectable, debe administrarse inmediatamente. Descartar si no se utiliza una vez preparada.

Para la administración i.v. es preciso elegir una vena de grosor suficiente y efectuar la inyección muy lentamente, manteniendo una supervisión continua de la función respiratoria y de la presión arterial.

Para la infusión endovenosa lenta, Clonagin (Inyectable) puede ser diluido a razón de 1 ampolla (1 mg) en 85 ml de uno de los siguientes medios: cloruro de sodio 0,9 %, cloruro de sodio 0,45 % + glucosa 2,5 %, glucosa 5 %, glucosa 10 %. Las mezclas obtenidas son estables durante 12 horas a temperatura ambiente.

En los adultos, la velocidad de inyección no debe superar los 0,25 - 0,5 mg/min (0,5-1,0 ml/min de la solución preparada). Si la inyección es demasiado rápida o el grosor de la vena resulta insuficiente, existe riesgo de tromboflebitis o trombosis.

Duración del tratamiento:

La duración del tratamiento con Clonagin por vía inyectable dependerá de la naturaleza de la enfermedad y de su respuesta terapéutica. En muchos casos, el tratamiento puede continuarse con clonazepam por vía oral. El clonazepam puede ser en parte adsorbido en el material de PVC. Es por ello que se recomienda preparar la solución para infusión en envases de vidrio o, en caso del empleo de envases de PVC, infundir la mezcla inmediatamente a una velocidad ≥ 60 ml / h.

Uso en ancianos o debilitados, pacientes con insuficiencia renal o hepática: el producto debe administrarse con precaución en pacientes con función renal o hepática disminuida, debido al riesgo de acumulación de clonazepam o sus metabolitos, requiriéndose en estos casos una reducción de la dosis.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida al clonazepam u otras benzodiazepinas, o a cualquiera de los componentes de la formulación. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, pudiendo administrarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto adecuadamente tratados. Pacientes alcohólicos o droga-dependientes. Insuficiencia respiratoria severa. Pacientes con evidencia bioquímica ó clínica de enfermedad hepática severa. Debido a su contenido de aspartamo, Clonagin SL no debe administrarse a pacientes con fenilcetonúria.

ADVERTENCIAS:

Clonagin (Inyectable): debido a su contenido de alcohol bencílico, la solución inyectable no debe ser utilizada en el recién nacido, en particular en el prematuro inmaduro debido al riesgo de acidosis metabólica por acumulación de ácido benzoico, y de ictericia nuclear o kernicterus.

Clonagin (Inyectable) debe ser utilizado solamente en centros de internación provistos de servicios de cuidados intensivos con equipos de monitoreo y reanimación cardio-respiratoria.

Interferencia con la función cognitiva y el desempeño motor: deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta

ALEJANDRO SARAFOGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
N.N. 14.475

mental, que la administración de clonazepam puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades durante el tratamiento.

Abuso y dependencia: el clonazepam, al igual que otras benzodiazepinas, puede inducir dependencia, siendo mayor el riesgo en pacientes con reconocida predisposición al abuso de drogas, o con antecedentes de alcoholismo, drogadicción o con enfermedades psiquiátricas severas. Se recomienda especial vigilancia en estos pacientes.

Riesgo de reducción de dosis: la disminución rápida de la dosis o la suspensión abrupta de su administración puede, al igual que con otras benzodiazepinas, dar lugar a la aparición de síntomas de abstinencia de similares características que los observados con barbitúricos y alcohol. Síntomas por discontinuación: alucinaciones, trastornos de la conducta, calambres musculares y abdominales, temblor, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, y en casos más severos convulsiones o psicosis. Los síntomas más severos se presentaron en pacientes tratados con dosis excesivas de benzodiazepinas durante períodos prolongados. Se han reportado síntomas de abstinencia más leves (disforia e insomnio) luego de la interrupción abrupta de un tratamiento con dosis terapéuticas de benzodiazepinas durante varios meses.

Se ha evidenciado que tras un tratamiento de corto plazo con clonazepam en pacientes en el que se discontinuó el tratamiento gradualmente a lo largo de 7 semanas, la tolerancia durante el período de discontinuación fue en general buena, observándose sólo un leve deterioro clínico. Sin embargo, no hay evidencia suficiente de estudios de larga duración adecuados y bien controlados para estimar con certeza el riesgo de síntomas de abstinencia y dependencia asociados al uso de clonazepam. Se aconseja por lo tanto que la interrupción del tratamiento -aunque el mismo sea de corta duración- sea progresiva, con disminución gradual de la dosis.

Consideraciones generales respecto al uso de anticonvulsivantes durante el embarazo: existen reportes que sugieren una mayor incidencia de defectos al nacer en recién nacidos de mujeres bajo tratamiento con anticonvulsivantes; no obstante, no se ha demostrado una relación causa - efecto definida, dado que factores tales como los genéticos o la condición epiléptica per se pueden tener mayor influencia que los fármacos en la aparición de defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres bajo terapia anticonvulsivante dan a luz niños normales. Es importante destacar que las drogas anticonvulsivantes no deben ser discontinuadas en pacientes en las que están destinadas a prevenir convulsiones debido al alto riesgo de precipitar un "status epiléptico" con hipoxia asociada y peligro para la vida.

En aquellos casos en que la severidad y frecuencia de las convulsiones son tales que la interrupción del medicamento no pone en peligro la vida de la paciente, puede considerarse la suspensión de la droga antes o durante el embarazo, no obstante, no puede afirmarse que aún las convulsiones más leves no entrañan riesgo para el embrión o el feto.

Ante la necesidad de uso de anticonvulsivantes durante el embarazo: el médico evaluará la relación riesgo / beneficio.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



Consideraciones generales respecto del uso de benzodiazepinas durante el embarazo: diversos estudios han sugerido una mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

El tratamiento con benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo o durante el parto, puede provocar: alteraciones en la frecuencia cardíaca, hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria, y dificultades en la succión en el neonato. Asimismo en estos niños existe el riesgo de que experimenten síntomas de abstinencia durante el período postnatal.

Uso en mujeres en edad fértil: antes de iniciar la terapia con clonazepam se deberá considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil pueda estar embarazada. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con clonazepam, deberá advertírsele sobre el riesgo potencial para el feto. Así mismo, se debe advertir a las pacientes que deben comunicarse con su médico en caso de embarazo o si planean estarlo, con el fin de evaluar la conveniencia de discontinuar el tratamiento.

Clonazepam no deberá utilizarse durante el embarazo como ansiolítico.

Ideación y comportamiento suicida. Las drogas antiepilépticas (DAE), pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamientos suicida en los pacientes cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescritas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

Datos combinados de estudios clínicos controlados con placebo mostraron que los pacientes tratados con alguna de las DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo de presentar ideación o comportamiento suicida (0.43%) en comparación con los pacientes en el grupo placebo (0.24%). Hubo 4 casos de suicidio en los pacientes tratados con DAE, mientras que ningún caso se presentó en los pacientes tratados con placebo. En caso de aparición de pensamiento o comportamiento suicida durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta si la aparición de estos síntomas puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada.

PRECAUCIONES:

Clonagin (Inyectable): Por contener etanol como excipiente se recomienda precaución en pacientes con enfermedades hepáticas, alcoholismo, epilepsia, y en mujeres embarazadas y niños.

Utilizar con precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelosa, en caso de intoxicación alcohólica aguda o insuficiencia hepática.

Como otras drogas sedantes el clonazepam puede causar sobredosificación y confusión en ancianos, por lo tanto los pacientes geriátricos deberán comenzar con la menor dosis de clonazepam y deberán ser cuidadosamente vigilados. Los estudios clínicos con clonazepam no incluyen un número suficiente de pacientes mayores de 65 años para determinar si ellos responden de manera diferente a los jóvenes.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475



Debido a que los pacientes ancianos son más propensos a tener su función hepática y/o renal disminuida, se recomienda precaución durante la selección de la dosis, pudiendo ser de utilidad la evaluación previa de la función hepática y/o renal.

Riesgos de la suspensión abrupta: la interrupción abrupta de clonazepam, particularmente en los pacientes sometidos a terapias en altas dosis y por períodos prolongados, puede precipitar un status epiléptico. Ante la decisión de interrumpir la terapia con clonazepam se recomienda disminuir la dosificación en forma gradual. Puede ser necesario instituir paralelamente una terapia de sustitución con otro anticonvulsivante.

Riesgo de crisis convulsivas: en los pacientes en que coexisten diferentes tipos de desórdenes epilépticos, el clonazepam puede aumentar la incidencia o precipitar el comienzo de las crisis tónico-clónicas generalizadas (Grand mal). Puede entonces ser necesario un incremento en la dosis de clonazepam o la adición de otro fármaco anticonvulsivante apropiado.

Porfiria: Debido a que el clonazepam es probablemente un agente porfirigénico, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

Embarazo: el empleo del producto durante el embarazo quedará a exclusivo criterio del médico, quien evaluará la relación riesgo / beneficio (Véase ADVERTENCIAS - Consideraciones generales respecto del uso de benzodiazepinas durante el embarazo)

Lactancia: clonazepam se excreta en la leche materna. Si se requiere con urgencia su empleo se indicará la suspensión del amamantamiento.

Empleo pediátrico: en el tratamiento a largo plazo, debe evaluarse la relación riesgo-beneficio, ante las posibles alteraciones en el desarrollo físico y mental que pueden evidenciarse recién después de varios años. Como ansiolítico no debe utilizarse en menores de 18 años.

Sialorrea: el clonazepam puede producir sialorrea y un incremento en la secreción de las vías respiratorias, por ello se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Pruebas de laboratorio: se recomienda realizar periódicamente recuentos sanguíneos y controles de la función hepática durante el tratamiento prolongado con clonazepam.

Interacciones medicamentosas:

Depresores de SNC: cuando el clonazepam se administra conjuntamente con otros anticonvulsivantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos no benzodiazepínicos, hipnóticos, derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos), o con cualquier otro fármaco depresor del SNC, puede producirse potenciación mutua de los efectos centrales, con disminución de la vigilancia.


Ante la necesidad de asociar clonazepam con otros medicamentos de acción central, será preciso ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir un resultado óptimo.

Alcohol: los pacientes epilépticos tratados con clonazepam deben abstenerse totalmente del consumo de alcohol, puesto que su ingestión podría alterar los efectos farmacológicos, disminuir la eficiencia del tratamiento o provocar efectos secundarios imprevistos.

CG

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado



Daniel Villa/ba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M/N. 14.475



Drogas antiépilépticas: el clonazepam no parece afectar la farmacocinética de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital. Puede administrarse simultáneamente con otro u otros fármacos antiépilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe acompañarse de una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ej. sedación, apatía).

Acido valproico: la administración conjunta de clonazepam con ácido valproico puede ocasionalmente inducir crisis de petit mal epiléptico.

Ranitidina y propantelina: agentes que disminuyen la acidez gástrica no afectan significativamente la farmacocinética del clonazepam, como tampoco la fluoxetina.

Drogas inductoras / inhibidoras del citocromo P-450: fenitoína, carbamazepina y fenobarbital inducen el metabolismo del clonazepam ocasionando una disminución del 30 % en sus niveles plasmáticos. Clonazepam no parece alterar la farmacocinética de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.

Si bien no se conoce la participación del citocromo P-450 3 A en el metabolismo del clonazepam, los inhibidores de esta isoenzima, como los antifúngicos orales, deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben clonazepam.

REACCIONES ADVERSAS:

-Trastornos epilépticos: Los efectos adversos más frecuentemente observados se asocian con la depresión del SNC: la experiencia con el tratamiento de convulsiones ha mostrado que el 50% de los pacientes presenta somnolencia y el 30% ataxia. En algunos casos se han presentado problemas de comportamiento en el 25 % de los pacientes aproximadamente, pero estos síntomas fueron disminuyendo con el tiempo.-

Con menor frecuencia se han reportado:

Psiquiátricos:, depresión, trastornos de la memoria, insomnio, confusión, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, psicosis (con mayor probabilidad en pacientes con historia de trastornos psiquiátricos).

Reacciones paradójales: excitación, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, ansiedad, hostilidad, trastornos del sueño, pesadillas.

Neurológicos: temblor, vértigo, mareos, cefaleas, disartria, dificultad en el habla, nistagmo, diplopia, depresión respiratoria, movimientos oculares anormales, hipotonía, hemiparesia, afonía, movimientos coreiformes, disdiadococinesia, oma.

Respiratorios: hipersecreción de las vías respiratorias altas, rinorrea, disnea. Puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía intravenosa. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral previos, así como cuando se administran conjuntamente otros fármacos depresores de la respiración.

Gastrointestinales: anorexia, constipación, diarrea, náuseas, sequedad bucal, lengua saburral, encopresis, gastritis, aumento del apetito, llagas en encías.

Genitourinarios: disuria, nicturia, retención urinaria, enuresis.

Cardiovasculares: palpitaciones.

Musculoesqueléticos: mialgia, debilidad muscular

ALEJANDRO SANABAL

Apoderado

Daniel Villalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.M. 14.475

CG

Hematopoyéticos: anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Dermatológicos: alopecia, rash cutáneo, edema facial y de tobillo, hirsutismo.

Hepáticos: hepatomegalia, elevación transitoria de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina.

Otros: deshidratación, fiebre, linfadenopatía, pérdida o ganancia de peso, deterioro general, síntomas por discontinuación (Véase ADVERTENCIAS – Abuso y dependencia).

-Trastornos de ansiedad: Las reacciones adversas más comunes observadas en estudios clínicos de clonazepam para el tratamiento agudo del trastorno de ansiedad fueron somnolencia (37%), depresión (7%), coordinación anormal (6%) y ataxia (5%). Otras reacciones adversas que se reportaron en 1% o más de los pacientes tratados con clonazepam fueron:

Neurológicos: somnolencia, mareos, coordinación anormal, ataxia y disartria.

Psiquiátricos: depresión, alteraciones de la memoria, nerviosismo, disminución de la capacidad intelectual, labilidad emocional, confusión, disminución de la libido.

Respiratorios: infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, rinitis, tos, faringitis, bronquitis.

Gastrointestinales: constipación, disminución del apetito, dolor abdominal.

Musculoesqueléticos: mialgia.

Genitourinarios: frecuencia miccional, infecciones del tracto urinario, dismenorrea, colpitis, eyaculación retardada, impotencia.

Sensoriales: visión borrosa.

Otros: gripe, fatiga, reacción alérgica.

Reacciones adversas que llevaron a la discontinuación: en base a la información recopilada de dos estudios de 6 y 9 semanas de duración la incidencia de discontinuación debido a reacciones adversas fue del 17 % para los pacientes tratados con clonazepam y del 9 % para los que recibieron placebo. Las reacciones más comunes (≥ 1 %) asociadas con la discontinuación y con una incidencia dos veces superior en los pacientes tratados con clonazepam en comparación a los pacientes que recibieron placebo, fueron: somnolencia, depresión, mareos, nerviosismo, ataxia, disminución de la capacidad intelectual.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Las manifestaciones de sobredosis de clonazepam, como las de otros depresores del SNC, varían en función de la edad, el peso corporal y la respuesta al fármaco, los síntomas incluyen cefalea, somnolencia, cuadros severos de confusión, ataxia, disminución de los reflejos, depresión respiratoria, colapso circulatorio y coma.

El tratamiento a instituir comprende: lavado gástrico inmediato; monitoreo del pulso, la presión arterial y la respiración; hidratación con medidas generales de apoyo. En los casos que fuera necesario, administrar asistencia respiratoria mecánica. La hipotensión puede tratarse con drogas simpaticomiméticas. El valor de la diálisis no ha sido determinado.

Puede ser de utilidad la administración de flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, para revertir total o parcialmente el efecto sedante. Cuando una sobredosis de

ALEJANDRO SARAFOLU

Apoderado

Daniel Villaiba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
V.N. 14.475

1557



BALIARDA S.A.

benzodiazepinas es conocida o sospechada previamente a la administración de flumazenil, se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar. Especialmente en pacientes tratados con benzodiazepinas durante períodos prolongados, el empleo de flumazenil se ha asociado con convulsiones. Flumazenil es un adyuvante, no un sustituto, del tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitoreados por resedación, depresión respiratoria u otro efecto residual benzodiazepínico durante un período apropiado luego del tratamiento. Se debe tener en cuenta el riesgo de convulsiones asociado al tratamiento de flumazenil, particularmente en pacientes bajo tratamiento de benzodiazepinas a largo plazo. Por lo tanto, flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia que estén siendo tratados con benzodiazepinas.

En caso de toma accidental o sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros toxicológicos de:

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

Hospital Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

PRESENTACIÓN:

Clonagin 0,25 mg: Envases conteniendo 20; 30 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color verde, birranurados

Vida útil: 36 meses

Clonagin 0,5 mg: Envases conteniendo 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color blanco, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin 1 mg: Envases conteniendo 10; 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color amarillo, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin 2 mg: Envases conteniendo 20; 30; 50 y 60 comprimidos birranurados.

Comprimidos redondos, color celeste, birranurados.

Vida útil: 36 meses

Clonagin (Gotas): Envases de 10 y 20 ml, con gotero dosificador.

Solución ligeramente amarillenta, transparente, con aroma a durazno.

Vida útil: 36 meses

Clonagin SL 0.25 mg: Envases conteniendo 10, 15, 20 y 30 comprimidos sublinguales.

Comprimidos redondos, color blanco, sin ranura.

Vida útil: 24 meses

Clonagin D 0.25 mg: Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos de disolución bucal rápida.

Comprimidos redondos, color blanco.

Vida útil: 24 meses

CG

ALEJANDRO SARAFOLU
Apoderado

Daniel Villaiba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475

1557



Clonagin D 0.5 mg: Envases conteniendo 20, 30, 50 y 60 comprimidos de disolución bucal rápida.

Comprimidos redondos, color marrón.

Vida útil: 24 meses

Clonagin (Inyectable): Envases conteniendo 1, 3 y 5 ampollas de solución inyectable, acompañadas respectivamente por 1, 3 y 5 ampollas solvente. Las presentaciones por 3 y 5 ampollas son para USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Vida útil: 24 meses

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46566

Condiciones de conservación:

Clonagin 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2mg – Clonagin SL – Clonagin D 0,25 mg y 0,5 mg: Mantener a temperatura no superior a 30°C. Proteger de la humedad.

Clonagin (Gotas): Mantener a temperatura no superior a 30°C, y al abrigo de la luz.

Clonagin (Inyectable): Mantener a temperatura no superior a 25° C y al abrigo de la luz.

Director Técnico, Alejandro Herrmann Farmacéutico

Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión.../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Daniel Millalba
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 14.475