



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2066

BUENOS AIRES, 22 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010643-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

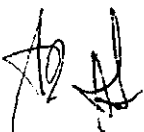
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto RIVOTRIL / CLONAZEPAN forma farmacéutica y concentración: Gotas Clonazepan 2,5mg/ml; Comprimidos Clonazepan, 0,125mg, y 0,250mg; Comprimidos birranurados Clonazepan 0,5mg, 2mg y Comprimidos sublinguales Clonazepan 0,25mg autorizado por el Certificado N° 34.691.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 114 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

 MB



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2066

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 29 a 85 para la Especialidad Medicinal denominada RIVOTRIL / CLONAZEPAN forma farmacéutica y concentración: Gotas Clonazepan 2,5mg/ml; Comprimidos Clonazepan, 0,125mg, y 0,250mg; Comprimidos birranurados Clonazepan 0,5mg, 2mg y Comprimidos sublinguales Clonazepan 0,25mg propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.691 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al Interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-010643-10-6

DISPOSICION N° 2066

m.b.

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



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96) x

**Rivotril®**  
**Clonazepam**  
**Roche**

Expendio bajo receta archivada  
Industria Brasileira x

**Composición**

Cada comprimido de Rivotril 0,125 mg contiene, como principio activo 0,125 mg de clonazepam: 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, en un excipiente de almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg, indigo carmín 0,16 mg, óxido de hierro amarillo 0,2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg y lactosa anhidra c.s.p. 170 mg.

Cada comprimido de Rivotril 0,250 mg contiene, como principio activo 0,250 mg de clonazepam, en un excipiente de almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg, óxido de hierro amarillo 0,25 mg, estearato de magnesio 1,5 mg y lactosa anhidra c.s.p. 170 mg.

Cada comprimido birranurado de Rivotril 0,5 mg contiene, como principio activo 0,5 mg de clonazepam, en un excipiente de lactosa 40 mg, almidón de maíz 103,883mg, talco 0,333 mg, estearato de magnesio 0,084 mg, almidón de papa pregelatinizado 5 mg, óxido de hierro rojo 0,03 mg y óxido de hierro amarillo 0,17 mg.

Cada comprimido birranurado de Rivotril 2 mg contiene, como principio activo 2 mg de clonazepam, en un excipiente de lactosa anhidra 121,5 mg, almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg y estearato de magnesio 1,5 mg.


Cada comprimido sublingual de Rivotril 0,25 mg contiene, como principio activo 0,25 mg de clonazepam, en un excipiente de celulosa microcristalina 37,25 mg, manitol 15 mg, almidón glicolato de sodio 2 mg y estearil fumarato de sodio 0,50 mg.

Cada ml (= 25 gotas) de Rivotril contiene, como principio activo 2,5 mg de clonazepam, en un vehículo de sacarina sódica 5 mg, sabor a durazno 12 mg, ácido acético c.s.p. pH 3,5-4,5 y propilenglicol c.s.p. 1 ml.

**Acción terapéutica**

Ansiolítico. Anticonvulsivante.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA



## Indicaciones

### *Trastornos de ansiedad*

Rivotril está indicado en los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia.

### *Trastornos comiciales*

Rivotril está indicado solo o como adyuvante, en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante del *petit mal*), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas.

Puede ser empleado en pacientes con crisis de ausencia (*petit mal*) refractarias a las succinimidas.

Rivotril está indicado como fármaco de segunda elección en los espasmos infantiles (síndrome de West).

## Características farmacológicas - Propiedades


### *Acción farmacológica*


Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, sedante, miorelajante y anticomicial. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición posináptica mediada por el GABA; los estudios realizados con animales, no obstante, ponen de manifiesto, además, un efecto de clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxismal: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (*petit mal*), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal, así como ondas y puntas irregulares.

Clonazepam suele suprimir las alteraciones EEG generalizadas en forma más constante que las focales.

### *Farmacocinética*

**Absorción:** Después de la administración oral de Rivotril, su principio activo (clonazepam) se absorbe en forma rápida y total. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas de la toma del medicamento. La biodisponibilidad por vía oral es del 90 %. Tras la administración diaria de 6 mg (divididos en 3 dosis diarias), las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio oscilan entre 25 y 75 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de la administración de dosis repetidas pueden llegar a ser cuatro veces (dosis única diaria) u ocho veces (tres dosis diarias) superiores a las observadas tras la administración de una sola dosis.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



El efecto óptimo se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20-70 ng/ml (promedio: 55 ng/ml, aproximadamente).

*Distribución:* El volumen medio de distribución de clonazepam se calcula en unos 3 l/Kg. Su grado de fijación a proteínas es del 85 %. Se puede estimar que clonazepam atraviesa la barrera placentaria, y se ha detectado su presencia en la leche materna.

*Metabolismo:* La transformación metabólica del clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es 7-amino-clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos, pero en menor proporción.

En un plazo de 4-10 días, se elimina por la orina el 50-70 % de la radiactividad total de una dosis oral de clonazepam marcado y por las heces, el 10-30 %, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5 % se recupera en la orina en forma de clonazepam inalterado.

*Eliminación:* La vida media de eliminación oscila entre 20 y 60 horas (promedio: 30 horas).

#### ***Farmacocinética en situaciones clínicas especiales***

No se efectuaron estudios controlados para evaluar la influencia del sexo y la edad sobre la farmacocinética del clonazepam, ni tampoco se investigaron los efectos de las enfermedades renales o hepáticas sobre la misma. Debido a que el clonazepam se metaboliza en el hígado, es posible que las enfermedades hepáticas perjudiquen su eliminación. Por lo tanto, se deberán tomar precauciones antes de administrar clonazepam a estos grupos de pacientes.

#### **Posología y formas de administración**


##### ***Trastornos de pánico y/o agorafobia***

*Adultos:* La dosis inicial es de 0,25 mg, 2 veces por día. Un aumento a 1 mg debe hacerse después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa sobre los resultados observados en estudios con una dosis fija con la cual se obtuvo el efecto óptimo.

La dosis debe ser aumentada gradualmente, en incrementos de 0,125 a 0,25 mg, 2 veces por día, cada 3 días, hasta la estabilización o hasta que los efectos adversos indiquen que estos aumentos adicionales son perjudiciales. Para reducir el inconveniente de la somnolencia es preferible administrar una sola dosis antes de acostarse. Dosis máxima: hasta 4 mg/día.

En las crisis agudas de pánico y /o ansiedad administrar un comprimido sublingual de 0,25 mg. Se recomienda que el tiempo de permanencia debajo de la lengua no sea menor de 3 minutos, sin deglutir ni masticar.

  
ANDREA H. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



No existe evidencia disponible sobre cuál es el lapso de tratamiento. Por lo tanto, el médico que prescribe Rivotril durante períodos extensos debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco de acuerdo con los resultados obtenidos en cada paciente.

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de Rivotril en trastornos de pánico en pacientes menores de 18 años.

### ***Trastornos comiciales***

***Adultos:*** La dosis inicial para los adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1,5 mg/día, fraccionada en tres tomas. La posología puede aumentarse mediante incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días, hasta lograr un control adecuado de las convulsiones o hasta que los efectos colaterales impidan seguir aumentando las dosis. La dosis de mantenimiento se fijará para cada paciente en forma individual, dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima recomendada es de 20 mg.

El empleo de agentes anticonvulsivantes múltiples puede provocar un aumento de los efectos adversos depresores. Se deberá tener en cuenta este hecho antes de agregar Rivotril a un régimen anticonvulsivante ya existente.


***Pacientes pediátricos:*** Rivotril se administra por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para lactantes y niños (de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal) deberá fijarse entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día, sin exceder los 0,05 mg/kg/día distribuidos en dos o tres tomas. La posología deberá aumentarse en 0,25 a 0,5 mg, como máximo, cada tres días, hasta alcanzar una dosis diaria de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, salvo que las convulsiones estén controladas o los efectos colaterales impidan continuar con los aumentos graduales. Siempre que sea posible, la dosis diaria deberá dividirse en tres tomas iguales. Si las dosis no se distribuyen equitativamente, la dosis más alta deberá administrarse por la noche antes de acostarse.


### ***Instrucciones posológicas especiales***

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros, uno o más, fármacos antiepilépticos, en cuyo caso habrá que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento con Rivotril, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse en forma abrupta, sino gradualmente (*véase Reacciones adversas*).

En caso de que el médico considere discontinuar esta medicación se deberá hacerlo gradualmente (por ej.: 0,125 mg cada 3 días).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA-MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

## Contraindicaciones

Rivotril no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes del producto, con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa ni con insuficiencia respiratoria severa. Puede emplearse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto sometidos a una terapia adecuada, pero está contraindicado en el glaucoma agudo de ángulo estrecho.

## Precauciones y advertencias

### *Precauciones generales*

*Empeoramiento de las convulsiones:* Si se utiliza en pacientes en los cuales coexisten distintos tipos de trastornos convulsivos, Rivotril puede aumentar la incidencia o precipitar el umbral de las crisis tónico-clónicas generalizadas (*grand mal*). En este caso, puede ser necesario agregar anticonvulsivantes apropiados o modificar el régimen posológico. El uso concomitante de ácido valproico y Rivotril puede generar estados de ausencia.


*Pruebas de laboratorio durante el uso prolongado:* Es aconsejable realizar recuentos sanguíneos periódicos y pruebas de la función hepática durante la terapia prolongada con Rivotril.


*Riesgos de la suspensión abrupta:* La suspensión abrupta de Rivotril, particularmente en los pacientes sometidos a terapias anticonvulsivas con altas dosis y prolongadas, puede precipitar el estado epiléptico. De ahí que sea prudente disminuir el régimen de dosificación de manera gradual cuando se va interrumpir la terapia con Rivotril. A medida que se produce la suspensión gradual, es posible que sea necesario recurrir a una terapia simultánea de sustitución con otro anticonvulsivante.

*Precauciones en pacientes con insuficiencia renal:* Los metabolitos de Rivotril se excretan por vía renal; para evitar una acumulación excesiva, se deberán tomar precauciones al administrar el fármaco a personas con deterioro de la función renal.

*Hipersecreción salival:* Rivotril puede producir sialorrea. Se deberá tener en cuenta este hecho antes de administrar el fármaco a pacientes con dificultades para controlar las secreciones. A causa de ello, y de la posibilidad de causar depresión respiratoria, Rivotril debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

*Uso simultáneo de alcohol/depresores del SNC:* El empleo concomitante de Rivotril con alcohol y/o con depresores del SNC debe ser evitado, dado que esta asociación tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Rivotril, incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevantes (véase *Interacciones*).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Antecedentes de alcohol o de drogadicción: Rivotril debe ser usado con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcohol o de drogadicción.

Intolerancia a la lactosa: Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria: En pacientes con porfiria, clonazepan debe ser utilizado con precaución porque puede tener un efecto porfirogénico.

### **Información para el paciente**

Se recomienda a los médicos conversar sobre los siguientes temas con los pacientes a los que les prescriben Rivotril.

**Cambios en las dosis:** Para garantizar el uso seguro y efectivo de las benzodiazepinas, se deberá informar a los pacientes que, dado que las benzodiazepinas pueden producir dependencia psicológica y física, es aconsejable que consulten al médico antes de aumentar la dosis o frente a la suspensión abrupta del fármaco.

**Interferencia con las funciones cognitiva y motora:** Dado que las benzodiazepinas poseen el potencial para afectar la capacidad de juicio, el pensamiento o las destrezas motoras, se deberá advertir a los pacientes sobre la necesidad de tomar precauciones al operar maquinarias peligrosas, o conducir automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con Rivotril no los afecta en forma adversa.

**Embarazo:** Se deberá aconsejar a las pacientes que comuniquen a su médico si quedan embarazadas o si tienen intenciones de quedar embarazadas durante la terapia con Rivotril.


**Lactancia:** Se debe recomendar a las pacientes que no amamenten a sus bebés si están recibiendo Rivotril.


**Medicamentos concomitantes:** Se deberá aconsejar a los pacientes que informen a sus médicos si están recibiendo o tienen intenciones de tomar otro fármaco de venta bajo receta o de venta libre, ya que existe la posibilidad de desarrollar interacciones.

**Alcohol:** Se debe advertir a los pacientes que deben evitar el consumo de alcohol durante la terapia con Rivotril.

### **Advertencias**

**Interferencias con la función cognitiva y motora:** Debido a que Rivotril ejerce efectos depresores sobre el SNC, los pacientes tratados con este fármaco deberán ser advertidos de la necesidad de evitar tareas riesgosas que exijan un cierto grado de alerta mental, como operar maquinarias o conducir vehículos. También se les debe advertir que, durante la terapia con Rivotril, deben evitar el consumo de bebidas alcohólicas o el uso concomitante con otros depresores del SNC.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA



**Riesgos durante el embarazo:** Datos provenientes de distintas fuentes señalan ciertos riesgos relacionados con el uso de Rivotril durante el embarazo.

*Aspectos y consideraciones generales sobre los anticonvulsivantes:* Informes recientes sugieren una asociación entre el empleo de agentes anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una elevada incidencia de defectos al nacer, en los niños de estas pacientes. Los datos son más abundantes con relación con el uso de la difenilhidantoína y el fenobarbital, si bien éstos también son anticonvulsivantes prescritos con mayor frecuencia; existen informes menos sistemáticos o anecdóticos que sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los agentes anticonvulsivantes conocidos.


No se puede considerar que los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos al nacer en los niños de mujeres tratadas con antiepilépticos sean lo suficientemente adecuados como para establecer una relación causal definitiva. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej., factores genéticos o la misma condición epiléptica) pueden llegar a ser más importantes que la terapia farmacológica en la generación de defectos al nacer. La mayoría de las madres que reciben terapéuticas anticonvulsivantes dan a luz bebés normales. Es importante destacar que no se debe suspender la terapia con anticonvulsivantes en aquellos pacientes que los reciben para prevenir convulsiones, ya que existen fuertes posibilidades de que desarrollen *status* epiléptico precipitado con hipoxia concurrente, y que ponga en peligro su vida. En los casos individuales en los cuales la gravedad y la frecuencia de los trastornos convulsivos son de tal magnitud que la suspensión del fármaco no expone al paciente a un peligro inminente, se podrá considerar la suspensión del fármaco antes y durante el embarazo; no obstante, no se puede afirmar con total seguridad que las convulsiones, aun las más leves, no conlleven un riesgo para el embrión o feto en desarrollo.


*Aspectos generales de las benzodiazepinas:* En diversos estudios se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas.

También pueden existir riesgos no teratogénicos vinculados con el empleo de las benzodiazepinas durante el embarazo. Se han comunicado casos de hipotonía, dificultades respiratorias y de alimentación, e hipotermia en los neonatos cuyas madres han recibido benzodiazepinas durante los últimos meses del embarazo. Además, los niños nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas durante el embarazo ya avanzado, pueden estar expuestas a algún riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia durante el período posnatal.

*Recomendaciones sobre el uso de Rivotril en mujeres en edad fértil:* En general, sólo se recomienda el uso de Rivotril en mujeres que pueden quedar embarazadas y, más específicamente, durante el embarazo, si la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Al tratar o brindar consejo a estas pacientes, se deberán tener en cuenta las consideraciones específicas expuestas anteriormente acerca del uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres potencialmente fértiles.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA



Como resultado de la experiencia con otros miembros de la misma categoría farmacológica, se considera que Rivotril es capaz de causar un mayor riesgo de anomalías congénitas cuando se administra a una mujer embarazada durante el primer trimestre del embarazo. Debido a que rara vez es necesario recurrir al uso de estos fármacos en forma urgente para el tratamiento de los desórdenes de pánico, la mayoría de las veces se deberá evitar su administración durante el primer trimestre del embarazo. El médico evaluará la relación riesgo/beneficio en caso de ser estrictamente necesario.

Se deberá tener en cuenta la posibilidad de que una mujer en edad fértil pueda estar embarazada en el momento de iniciar la terapia. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se encuentra recibiendo, se deberá advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.


Dependencia y drogadicción: El consumo de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica con estos productos (véase Reacciones adversas). El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento: es también mayor en pacientes con antecedentes médicos de alcohol y/o de drogadicción.

Se presentaron síntomas de abstinencia similares en carácter a los observados con los barbitúricos y el alcohol (por ej., convulsiones, psicosis, alucinaciones, alteraciones en la conducta, temblor; espasmos musculares y abdominales) luego de la interrupción abrupta del clonazepam. Los síntomas de abstinencia más severos usualmente han estado limitados a los pacientes que recibieron dosis excesivas durante un período de tiempo prolongado. Por lo general, se comunicaron síntomas de abstinencia más leves (por ej., disforia e insomnio) después de la interrupción brusca de las benzodiazepinas administradas a niveles terapéuticos durante varios meses. En consecuencia, después de una terapia prolongada, por lo general resulta prudente evitar la suspensión abrupta e instaurar un esquema de disminución gradual de la posología (véase Posología y formas de administración). Los individuos propensos a la adicción (como los adictos y los alcohólicos) deberán mantenerse bajo estricta vigilancia cuando reciban clonazepam u otros agentes psicotrópicos, debido a la predisposición de dichos pacientes al acostumbamiento y la dependencia.

### Interacciones

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros, uno o más, fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (p.ej.: sedación, apatía).

Si se decide asociar varios antiepilépticos, será preciso ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



### Interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco (DDI)

Los fármacos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden aumentar el clearance de clonazepam, disminuyendo de ese modo las concentraciones plasmáticas de éstos durante el tratamiento combinado. Clonazepam solo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Con la administración simultánea de clonazepam y fenitoína o primidona se ha descrito, en ocasiones, un aumento de la concentración sérica de estos dos últimos fármacos.

### Interacciones farmacodinámicas fármaco-fármaco (DDI)

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un estado epiléptico de "petit mal".

Cuando Rivotril se administra simultáneamente con cualquier depresor de acción central, incluido el alcohol, puede presentarse una intensificación de los efectos hemodinámicos, respiratorios y sedantes.

El alcohol debe ser evitado en los pacientes tratados con Rivotril (véase Precauciones y advertencias) Véase Sobredosificación para advertencias de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Si se decide asociar varios medicamentos de acción central, será preciso ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir un resultado óptimo.


Se deberá proceder con cautela al utilizar inhibidores del citocromo P-450, especialmente fungicidas orales, en forma simultánea con clonazepam.


### **Reacciones adversas**

#### Ensayos clínicos

##### Trastorno de pánico

Los datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron en total 477 pacientes en tratamiento activo se presentan en Tabla 1. Se incluyen los eventos adversos que se manifestaron en  $\geq 5\%$  de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



**Tabla 1. Eventos adversos que se manifestaron en  $\geq 5\%$  de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.**

<u>Evento adverso</u>	<u>Placebo</u> <u>(%)</u> <u>(n = 294)</u>	<u>1 a &lt; 2 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 129)</u>	<u>2 a &lt; 3 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 113)</u>	<u>&gt; 3 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 235)</u>
<u>Somnolencia</u>	<u>15.6</u>	<u>42.6</u>	<u>58.4</u>	<u>54.9</u>
<u>Cefalea</u>	<u>24.8</u>	<u>13.2</u>	<u>15.9</u>	<u>21.3</u>
<u>Infección respiratoria superior</u>	<u>9.5</u>	<u>11.6</u>	<u>12.4</u>	<u>11.9</u>
<u>Fatiga</u>	<u>5.8</u>	<u>10.1</u>	<u>8.8</u>	<u>9.8</u>
<u>Gripe</u>	<u>7.1</u>	<u>4.7</u>	<u>7.1</u>	<u>9.4</u>
<u>Depresión</u>	<u>2.7</u>	<u>10.1</u>	<u>8.8</u>	<u>9.4</u>
<u>Vértigo</u>	<u>5.4</u>	<u>5.4</u>	<u>12.4</u>	<u>8.9</u>
<u>Irritabilidad</u>	<u>2.7</u>	<u>7.8</u>	<u>5.3</u>	<u>8.5</u>
<u>Insomnio</u>	<u>5.1</u>	<u>3.9</u>	<u>8.8</u>	<u>8.1</u>
<u>Ataxia</u>	<u>0.3</u>	<u>0.8</u>	<u>4.4</u>	<u>8.1</u>
<u>Pérdida del equilibrio</u>	<u>0.7</u>	<u>0.8</u>	<u>4.4</u>	<u>7.2</u>
<u>Náuseas</u>	<u>5.8</u>	<u>10.1</u>	<u>9.7</u>	<u>6.8</u>
<u>Coordinación anormal</u>	<u>0.3</u>	<u>3.1</u>	<u>4.4</u>	<u>6.0</u>
<u>Sensación de mareo</u>	<u>1.0</u>	<u>1.6</u>	<u>6.2</u>	<u>4.7</u>
<u>Sinusitis</u>	<u>3.7</u>	<u>3.1</u>	<u>8.0</u>	<u>4.3</u>
<u>Disminución de la capacidad de concentración</u>	<u>0.3</u>	<u>2.3</u>	<u>5.3</u>	<u>3.8</u>

*[Signature]*  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 FARMACÉUTICA

*[Signature]*  
 ANA MARIA MARTINEZ  
 D.N.I.: 6.075.680  
 APODERADA



### Experiencia poscomercialización

#### Trastornos del sistema inmunológico

Con las benzodiazepinas se han notificado reacciones alérgicas y muy pocos casos de anafilaxia.

#### Trastornos endócrinos

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

#### Trastornos psiquiátricos

Se ha observado disminución de la capacidad de concentración, agitación, estado de confusión y desorientación. En pacientes tratados con Rivotril puede presentarse depresión, pero ésta puede estar también asociada con la enfermedad subyacente. Se han registrado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, agresión, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas y sueños vívidos. En casos aislados puede presentarse pérdida de libido. Para dependencia y abstinencia véase Precauciones y advertencias, Dependencia y drogadicción.

#### Trastornos del sistema nervioso

Somnolencia, disminución de la capacidad de reacción, hipotonía muscular, vértigo, ataxia. Estos efectos adversos ocurren con relativa frecuencia y son a menudo transitorios y generalmente desaparecen en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Pueden prevenirse en forma parcial al aumentar la dosis lentamente en el comienzo del tratamiento. En raros casos de ha observado cefalea. Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con altas dosis pueden manifestarse trastornos reversibles, tales como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos en la marcha (ataxia) y nistagmo.

Puede presentarse amnesia anterógrada con benzodiazepinas en dosis terapéuticas, el riesgo se incrementa con altas dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con conductas inadecuadas.

Con determinadas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

#### Trastornos oculares


Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con altas dosis pueden presentarse trastornos reversibles de la visión (diplopía).

#### Trastornos cardíacos

Se ha informado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

#### Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico

Depresión respiratoria, particularmente con la administración i.v. de clonazepam. Este efecto puede estar agravado por obstrucción preexistente las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otras medicaciones que provocan depresión respiratoria.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.1139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

Como norma, este efecto puede ser evitado mediante un ajuste cuidadoso de la dosis teniendo en cuenta los requerimientos individuales.

En niños y jóvenes Rivotril puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto, debe prestarse particular atención al libre mantenimiento de las vías aéreas.

*Trastornos gastrointestinales*

En casos raros se han informado los siguientes efectos: náuseas y síntomas epigástricos.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

En casos raros pueden manifestarse los siguientes efectos: urticaria, prurito, rash, pérdida transitoria del cabello, cambios en la pigmentación.

*Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético*

Debilidad muscular, este efecto adverso se presenta con relativa frecuencia, comúnmente es transitorio y desaparece en general en forma espontánea en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Puede prevenirse parcialmente al incrementar la dosis en forma lenta en el comienzo del tratamiento.

*Trastornos urinarios y renales*

En casos raros puede manifestarse incontinencia urinaria.

*Trastornos de la mama y del sistema reproductivo*

En casos raros puede presentarse disfunción eréctil.

*Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración*

Fatiga (cansancio, lasitud), este efecto adverso se presenta con relativa frecuencia, comúnmente es transitorio y en general desaparece en forma espontánea en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Puede prevenirse parcialmente al incrementar la dosis en forma lenta en el comienzo del tratamiento.


Se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (véase también *Trastornos psiquiátricos*). Si la inyección es rápida o el calibre de la vena insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis que puede conducir a trombosis.


*Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos*

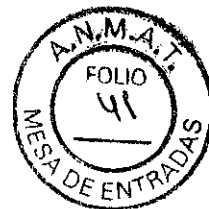
Se ha informado un riesgo incrementado de caídas y fracturas en ancianos que toman benzodiazepinas.

*Investigaciones*

En casos raros puede manifestarse un descenso en el recuento de plaquetas.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA



## Sobredosificación

### Síntomas

Las benzodiazepinas provocan generalmente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Rara vez la sobredosis con Rivotril implica amenaza de vida si el fármaco es tomado solo, pero puede conducir a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma.

El coma, si sobreviene, generalmente dura unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria.

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

### Tratamiento


Monitorear los signos vitales del paciente y establecer medidas de soporte según lo indique el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardiorrespiratorios del sistema nervioso central.

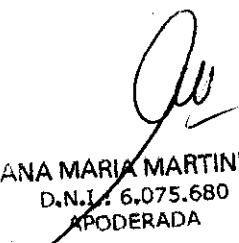
Se puede prevenir una mayor absorción utilizando un método adecuado dentro del lapso de 1-2 horas con carbón activado. Si éste se emplea, es imprescindible proteger las vías aéreas en los pacientes somnolientos. En caso de ingestión mixta puede considerarse el lavado gástrico, pero no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, tener en cuenta el uso de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Este sólo debe ser administrado bajo condiciones de estricto monitoreo. Tiene una vida media de eliminación breve (aproximadamente 1 hora); por lo tanto, los pacientes tratados con flumazenil necesitarán ser controlados después de que hayan desaparecido sus efectos. Flumazenil debe ser usado con extrema precaución en presencia de fármacos que reducen el umbral de las convulsiones (por ej. antidepresivos tricíclicos). Consultar el prospecto de envase de los productos que contienen flumazenil para información adicional sobre el uso correcto de este fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777.

**Advertencia:** Flumazenil es un antagonista específico de los receptores de las benzodiazepinas. Se considera una medida adyuvante para el manejo de una sobredosis con benzodiazepinas. Pese a ello, el antagonista benzodiazepínico flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en tales casos puede provocar convulsiones, particularmente en largos tratamientos y en sobredosis con antidepresivos.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Este medicamento no puede utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**Nota:** "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños".

### **Presentación**

Comprimidos con 0,125 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos con 0,250 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos birranurados con 0,5 mg	envases con 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos birranurados con 2 mg	envases con 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos sublinguales con 0,25 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Gotas al 0,25 %	envase con 20 ml

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 34.691

**Elaborado en:** Productos Roche Q. F. S. A.  
Estrada dos Bandeirantes 2020  
Río de Janeiro, Brasil

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Prov. de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico; Luis A. Cresta, Farmacéutico

*Fecha de la última revisión:* Junio de 2010.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA





**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE**  
**(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)**

**Rivotril®**  
**Clonazepam**  
**Roche**

Expendio bajo receta archivada  
Industria Brasilera

**Composición**

Cada comprimido de Rivotril 0,125 mg contiene, como principio activo 0,125 mg de clonazepam: 5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona, en un excipiente de almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg, indigo carmín 0,16 mg, óxido de hierro amarillo 0,2 mg, estearato de magnesio 1,5 mg y lactosa anhidra c.s.p. 170 mg.

Cada comprimido de Rivotril 0,250 mg contiene, como principio activo 0,250 mg de clonazepam, en un excipiente de almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg, óxido de hierro amarillo 0,25 mg, estearato de magnesio 1,5 mg y lactosa anhidra c.s.p. 170 mg.

Cada comprimido birranurado de Rivotril 0,5 mg contiene, como principio activo 0,5 mg de clonazepam, en un excipiente de lactosa 40 mg, almidón de maíz 103,883mg, talco 0,333 mg, estearato de magnesio 0,084 mg, almidón de papa pregelatinizado 5 mg, óxido de hierro rojo 0,03 mg y óxido de hierro amarillo 0,17 mg.


Cada comprimido birranurado de Rivotril 2 mg contiene, como principio activo 2 mg de clonazepam, en un excipiente de lactosa anhidra 121,5 mg, almidón pregelatinizado 20 mg, celulosa microcristalina 25 mg y estearato de magnesio 1,5 mg.


Cada comprimido sublingual de Rivotril 0,25 mg contiene, como principio activo 0,25 mg de clonazepam, en un excipiente de celulosa microcristalina 37,25 mg, manitol 15 mg, almidón glicolato de sodio 2 mg y estearil fumarato de sodio 0,50 mg.

Cada ml (= 25 gotas) de Rivotril contiene, como principio activo 2,5 mg de clonazepam, en un vehículo de sacarina sódica 5 mg, sabor a durazno 12 mg, ácido acético c.s.p. pH 3,5-4,5 y propilenglicol c.s.p. 1 ml.

**Acción terapéutica**

Ansiolítico. Anticonvulsivante.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



## Indicaciones

### *Trastornos de ansiedad*

Rivotril está indicado en los trastornos de angustia (ataque de pánico) con o sin agorafobia.

### *Trastornos comiciales*

Rivotril está indicado solo o como adyuvante, en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante del *petit mal*), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas.

Puede ser empleado en pacientes con crisis de ausencia (*petit mal*) refractarias a las succinimidas.

Rivotril está indicado como fármaco de segunda elección en los espasmos infantiles (síndrome de West).

## Características farmacológicas - Propiedades


### *Acción farmacológica*


Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, sedante, miorelajante y anticomitial. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición posináptica mediada por el GABA; los estudios realizados con animales, no obstante, ponen de manifiesto, además, un efecto de clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxismal: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (*petit mal*), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal, así como ondas y puntas irregulares.

Clonazepam suele suprimir las alteraciones EEG generalizadas en forma más constante que las focales.

### *Farmacocinética*

**Absorción:** Después de la administración oral de Rivotril, su principio activo (clonazepam) se absorbe en forma rápida y total. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas de la toma del medicamento. La biodisponibilidad por vía oral es del 90 %. Tras la administración diaria de 6 mg (divididos en 3 dosis diarias), las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio oscilan entre 25 y 75 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de la administración de dosis repetidas pueden llegar a ser cuatro veces (dosis única diaria) u ocho veces (tres dosis diarias) superiores a las observadas tras la administración de una sola dosis.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



El efecto óptimo se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20-70 ng/ml (promedio: 55 ng/ml, aproximadamente).

*Distribución:* El volumen medio de distribución de clonazepam se calcula en unos 3 l/Kg. Su grado de fijación a proteínas es del 85 %. Se puede estimar que clonazepam atraviesa la barrera placentaria, y se ha detectado su presencia en la leche materna.

*Metabolismo:* La transformación metabólica del clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es 7-amino-clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos, pero en menor proporción.

En un plazo de 4-10 días, se elimina por la orina el 50-70 % de la radiactividad total de una dosis oral de clonazepam marcado y por las heces, el 10-30 %, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5 % se recupera en la orina en forma de clonazepam inalterado.

*Eliminación:* La vida media de eliminación oscila entre 20 y 60 horas (promedio: 30 horas).

#### ***Farmacocinética en situaciones clínicas especiales***

No se efectuaron estudios controlados para evaluar la influencia del sexo y la edad sobre la farmacocinética del clonazepam, ni tampoco se investigaron los efectos de las enfermedades renales o hepáticas sobre la misma. Debido a que el clonazepam se metaboliza en el hígado, es posible que las enfermedades hepáticas perjudiquen su eliminación. Por lo tanto, se deberán tomar precauciones antes de administrar clonazepam a estos grupos de pacientes.

#### **Posología y formas de administración**

##### ***Trastornos de pánico y/o agorafobia***

*Adultos:* La dosis inicial es de 0,25 mg, 2 veces por día. Un aumento a 1 mg debe hacerse después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa sobre los resultados observados en estudios con una dosis fija con la cual se obtuvo el efecto óptimo.

La dosis debe ser aumentada gradualmente, en incrementos de 0,125 a 0,25 mg, 2 veces por día, cada 3 días, hasta la estabilización o hasta que los efectos adversos indiquen que estos aumentos adicionales son perjudiciales. Para reducir el inconveniente de la somnolencia es preferible administrar una sola dosis antes de acostarse. Dosis máxima: hasta 4 mg/día.

En las crisis agudas de pánico y /o ansiedad administrar un comprimido sublingual de 0,25 mg. Se recomienda que el tiempo de permanencia debajo de la lengua no sea menor de 3 minutos, sin deglutir ni masticar.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACEUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



No existe evidencia disponible sobre cuál es el lapso de tratamiento. Por lo tanto, el médico que prescribe Rivotril durante períodos extensos debe reevaluar periódicamente la utilidad del fármaco de acuerdo con los resultados obtenidos en cada paciente.

No se han realizado estudios que evalúen el efecto de Rivotril en trastornos de pánico en pacientes menores de 18 años.

### ***Trastornos comiciales***

***Adultos:*** La dosis inicial para los adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1,5 mg/día, fraccionada en tres tomas. La posología puede aumentarse mediante incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días, hasta lograr un control adecuado de las convulsiones o hasta que los efectos colaterales impidan seguir aumentando las dosis. La dosis de mantenimiento se fijará para cada paciente en forma individual, dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima recomendada es de 20 mg.

El empleo de agentes anticonvulsivantes múltiples puede provocar un aumento de los efectos adversos depresores. Se deberá tener en cuenta este hecho antes de agregar Rivotril a un régimen anticonvulsivante ya existente.

***Pacientes pediátricos:*** Rivotril se administra por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para lactantes y niños (de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal) deberá fijarse entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día, sin exceder los 0,05 mg/kg/día distribuidos en dos o tres tomas. La posología deberá aumentarse en 0,25 a 0,5 mg, como máximo, cada tres días, hasta alcanzar una dosis diaria de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso corporal, salvo que las convulsiones estén controladas o los efectos colaterales impidan continuar con los aumentos graduales. Siempre que sea posible, la dosis diaria deberá dividirse en tres tomas iguales. Si las dosis no se distribuyen equitativamente, la dosis más alta deberá administrarse por la noche antes de acostarse.

### ***Instrucciones posológicas especiales***

Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros, uno o más, fármacos antiepilépticos, en cuyo caso habrá que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento con Rivotril, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse en forma abrupta, sino gradualmente (*véase Reacciones adversas*).

En caso de que el médico considere discontinuar esta medicación se deberá hacerlo gradualmente (por ej.=0,125 mg cada 3 días).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



## Contraindicaciones

Rivotril no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los excipientes del producto, con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa ni con insuficiencia respiratoria severa. Puede emplearse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto sometidos a una terapia adecuada, pero está contraindicado en el glaucoma agudo de ángulo estrecho.

## Precauciones y advertencias

### Precauciones generales

*Empeoramiento de las convulsiones:* Si se utiliza en pacientes en los cuales coexisten distintos tipos de trastornos convulsivos, Rivotril puede aumentar la incidencia o precipitar el umbral de las crisis tónico-clónicas generalizadas (*grand mal*). En este caso, puede ser necesario agregar anticonvulsivantes apropiados o modificar el régimen posológico. El uso concomitante de ácido valproico y Rivotril puede generar estados de ausencia.


*Pruebas de laboratorio durante el uso prolongado:* Es aconsejable realizar recuentos sanguíneos periódicos y pruebas de la función hepática durante la terapia prolongada con Rivotril.


*Riesgos de la suspensión abrupta:* La suspensión abrupta de Rivotril, particularmente en los pacientes sometidos a terapias anticonvulsivas con altas dosis y prolongadas, puede precipitar el estado epiléptico. De ahí que sea prudente disminuir el régimen de dosificación de manera gradual cuando se va interrumpir la terapia con Rivotril. A medida que se produce la suspensión gradual, es posible que sea necesario recurrir a una terapia simultánea de sustitución con otro anticonvulsivante.

*Precauciones en pacientes con insuficiencia renal:* Los metabolitos de Rivotril se excretan por vía renal; para evitar una acumulación excesiva, se deberán tomar precauciones al administrar el fármaco a personas con deterioro de la función renal.

*Hipersecreción salival:* Rivotril puede producir sialorrea. Se deberá tener en cuenta este hecho antes de administrar el fármaco a pacientes con dificultades para controlar las secreciones. A causa de ello, y de la posibilidad de causar depresión respiratoria, Rivotril debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Uso simultáneo de alcohol/depresores del SNC: El empleo concomitante de Rivotril con alcohol y/o con depresores del SNC debe ser evitado, dado que esta asociación tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de Rivotril, incluyendo posiblemente sedación severa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevantes (*véase Interacciones*).

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Antecedentes de alcohol o de drogadicción: Rivotril debe ser usado con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcohol o de drogadicción.

Intolerancia a la lactosa: Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento.

Porfiria: En pacientes con porfiria, clonazepan debe ser utilizado con precaución porque puede tener un efecto porfirogénico.

### **Información para el paciente**

Se recomienda a los médicos conversar sobre los siguientes temas con los pacientes a los que les prescriben Rivotril.

**Cambios en las dosis:** Para garantizar el uso seguro y efectivo de las benzodiazepinas, se deberá informar a los pacientes que, dado que las benzodiazepinas pueden producir dependencia psicológica y física, es aconsejable que consulten al médico antes de aumentar la dosis o frente a la suspensión abrupta del fármaco.

**Interferencia con las funciones cognitiva y motora:** Dado que las benzodiazepinas poseen el potencial para afectar la capacidad de juicio, el pensamiento o las destrezas motoras, se deberá advertir a los pacientes sobre la necesidad de tomar precauciones al operar maquinarias peligrosas, o conducir automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con Rivotril no los afecta en forma adversa.

**Embarazo:** Se deberá aconsejar a las pacientes que comuniquen a su médico si quedan embarazadas o si tienen intenciones de quedar embarazadas durante la terapia con Rivotril.

**Lactancia:** Se debe recomendar a las pacientes que no amamenten a sus bebés si están recibiendo Rivotril.

**Medicamentos concomitantes:** Se deberá aconsejar a los pacientes que informen a sus médicos si están recibiendo o tienen intenciones de tomar otro fármaco de venta bajo receta o de venta libre, ya que existe la posibilidad de desarrollar interacciones.

**Alcohol:** Se debe advertir a los pacientes que deben evitar el consumo de alcohol durante la terapia con Rivotril.

### **Advertencias**

**Interferencias con la función cognitiva y motora:** Debido a que Rivotril ejerce efectos depresores sobre el SNC, los pacientes tratados con este fármaco deberán ser advertidos de la necesidad de evitar tareas riesgosas que exijan un cierto grado de alerta mental, como operar maquinarias o conducir vehículos. También se les debe advertir que, durante la terapia con Rivotril, deben evitar el consumo de bebidas alcohólicas o el uso concomitante con otros depresores del SNC.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



**Riesgos durante el embarazo:** Datos provenientes de distintas fuentes señalan ciertos riesgos relacionados con el uso de Rivotril durante el embarazo.

*Aspectos y consideraciones generales sobre los anticonvulsivantes:* Informes recientes sugieren una asociación entre el empleo de agentes anticonvulsivantes por mujeres con epilepsia y una elevada incidencia de defectos al nacer, en los niños de estas pacientes. Los datos son más abundantes con relación con el uso de la difenilhidantoína y el fenobarbital, si bien éstos también son anticonvulsivantes prescritos con mayor frecuencia; existen informes menos sistemáticos o anecdóticos que sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los agentes anticonvulsivantes conocidos.

No se puede considerar que los informes que sugieren una mayor incidencia de defectos al nacer en los niños de mujeres tratadas con antiepilépticos sean lo suficientemente adecuados como para establecer una relación causal definitiva. Existen problemas metodológicos intrínsecos para obtener datos adecuados sobre la teratogenicidad en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej., factores genéticos o la misma condición epiléptica) pueden llegar a ser más importantes que la terapia farmacológica en la generación de defectos al nacer. La mayoría de las madres que reciben terapéuticas anticonvulsivantes dan a luz bebés normales. Es importante destacar que no se debe suspender la terapia con anticonvulsivantes en aquellos pacientes que los reciben para prevenir convulsiones, ya que existen fuertes posibilidades de que desarrollen *status* epiléptico precipitado con hipoxia concurrente, y que ponga en peligro su vida. En los casos individuales en los cuales la gravedad y la frecuencia de los trastornos convulsivos son de tal magnitud que la suspensión del fármaco no expone al paciente a un peligro inminente, se podrá considerar la suspensión del fármaco antes y durante el embarazo; no obstante, no se puede afirmar con total seguridad que las convulsiones, aun las más leves, no conlleven un riesgo para el embrión o feto en desarrollo.


*Aspectos generales de las benzodiazepinas:* En diversos estudios se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas.

También pueden existir riesgos no teratogénicos vinculados con el empleo de las benzodiazepinas durante el embarazo. Se han comunicado casos de hipotonía, dificultades respiratorias y de alimentación, e hipotermia en los neonatos cuyas madres han recibido benzodiazepinas durante los últimos meses del embarazo. Además, los niños nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas durante el embarazo ya avanzado, pueden estar expuestas a algún riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia durante el período posnatal.

*Recomendaciones sobre el uso de Rivotril en mujeres en edad fértil:* En general, sólo se recomienda el uso de Rivotril en mujeres que pueden quedar embarazadas y, más específicamente, durante el embarazo, si la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Al tratar o brindar consejo a estas pacientes, se deberán tener en cuenta las consideraciones específicas expuestas anteriormente acerca del uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres potencialmente fértiles.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.1139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

Como resultado de la experiencia con otros miembros de la misma categoría farmacológica, se considera que Rivotril es capaz de causar un mayor riesgo de anomalías congénitas cuando se administra a una mujer embarazada durante el primer trimestre del embarazo. Debido a que rara vez es necesario recurrir al uso de estos fármacos en forma urgente para el tratamiento de los desórdenes de pánico, la mayoría de las veces se deberá evitar su administración durante el primer trimestre del embarazo. El médico evaluará la relación riesgo/beneficio en caso de ser estrictamente necesario.

Se deberá tener en cuenta la posibilidad de que una mujer en edad fértil pueda estar embarazada en el momento de iniciar la terapia. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se encuentra recibiendo, se deberá advertir a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto.


Dependencia y drogadicción: El consumo de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica con estos productos (véase *Reacciones adversas*). El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento: es también mayor en pacientes con antecedentes médicos de alcohol y/o de drogadicción.


Se presentaron síntomas de abstinencia similares en carácter a los observados con los barbitúricos y el alcohol (por ej., convulsiones, psicosis, alucinaciones, alteraciones en la conducta, temblor, espasmos musculares y abdominales) luego de la interrupción abrupta del clonazepam. Los síntomas de abstinencia más severos usualmente han estado limitados a los pacientes que recibieron dosis excesivas durante un período de tiempo prolongado. Por lo general, se comunicaron síntomas de abstinencia más leves (por ej., disforia e insomnio) después de la interrupción brusca de las benzodiazepinas administradas a niveles terapéuticos durante varios meses. En consecuencia, después de una terapia prolongada, por lo general resulta prudente evitar la suspensión abrupta e instaurar un esquema de disminución gradual de la posología (véase *Posología y formas de administración*). Los individuos propensos a la adicción (como los adictos y los alcohólicos) deberán mantenerse bajo estricta vigilancia cuando reciban clonazepam u otros agentes psicotrópicos, debido a la predisposición de dichos pacientes al acostumbamiento y la dependencia.

### Interacciones

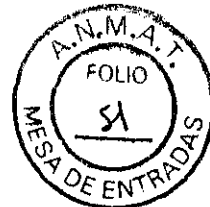
Rivotril puede administrarse simultáneamente con otros, uno o más, fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (p.ej.: sedación, apatía).

Si se decide asociar varios antiepilépticos, será preciso ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA





### Interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco (DDI)

Los fármacos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden aumentar el clearance de clonazepam, disminuyendo de ese modo las concentraciones plasmáticas de éstos durante el tratamiento combinado. Clonazepam solo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Con la administración simultánea de clonazepam y fenitoína o primidona se ha descrito, en ocasiones, un aumento de la concentración sérica de estos dos últimos fármacos.

### Interacciones farmacodinámicas fármaco-fármaco (DDI)

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un estado epiléptico de "petit mal".

Quando Rivotril se administra simultáneamente con cualquier depresor de acción central, incluido el alcohol, puede presentarse una intensificación de los efectos hemodinámicos, respiratorios y sedantes.

El alcohol debe ser evitado en los pacientes tratados con Rivotril (véase Precauciones y advertencias) Véase Sobredosificación para advertencias de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Si se decide asociar varios medicamentos de acción central, será preciso ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir un resultado óptimo.


Se deberá proceder con cautela al utilizar inhibidores del citocromo P-450, especialmente fungicidas orales, en forma simultánea con clonazepam.


### **Reacciones adversas**

#### Ensayos clínicos

##### Trastorno de pánico

Los datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron en total 477 pacientes en tratamiento activo se presentan en Tabla 1. Se incluyen los eventos adversos que se manifestaron en  $\geq 5\%$  de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.L.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARÍA MARTÍNEZ  
D.N.L.: 6.075.680  
APODERADA

**Tabla 1. Eventos adversos que se manifestaron en  $\geq 5\%$  de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.**

<u>Evento adverso</u>	<u>Placebo</u> <u>(%)</u> <u>(n = 294)</u>	<u>1 a &lt; 2 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 129)</u>	<u>2 a &lt; 3 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 113)</u>	<u>&gt; 3 mg/día</u> <u>(%)</u> <u>(n = 235)</u>
<u>Somnolencia</u>	<u>15.6</u>	<u>42.6</u>	<u>58.4</u>	<u>54.9</u>
<u>Cefalea</u>	<u>24.8</u>	<u>13.2</u>	<u>15.9</u>	<u>21.3</u>
<u>Infección respiratoria superior</u>	<u>9.5</u>	<u>11.6</u>	<u>12.4</u>	<u>11.9</u>
<u>Fatiga</u>	<u>5.8</u>	<u>10.1</u>	<u>8.8</u>	<u>9.8</u>
<u>Gripe</u>	<u>7.1</u>	<u>4.7</u>	<u>7.1</u>	<u>9.4</u>
<u>Depresión</u>	<u>2.7</u>	<u>10.1</u>	<u>8.8</u>	<u>9.4</u>
<u>Vértigo</u>	<u>5.4</u>	<u>5.4</u>	<u>12.4</u>	<u>8.9</u>
<u>Irritabilidad</u>	<u>2.7</u>	<u>7.8</u>	<u>5.3</u>	<u>8.5</u>
<u>Insomnio</u>	<u>5.1</u>	<u>3.9</u>	<u>8.8</u>	<u>8.1</u>
<u>Ataxia</u>	<u>0.3</u>	<u>0.8</u>	<u>4.4</u>	<u>8.1</u>
<u>Pérdida del equilibrio</u>	<u>0.7</u>	<u>0.8</u>	<u>4.4</u>	<u>7.2</u>
<u>Náuseas</u>	<u>5.8</u>	<u>10.1</u>	<u>9.7</u>	<u>6.8</u>
<u>Coordinación anormal</u>	<u>0.3</u>	<u>3.1</u>	<u>4.4</u>	<u>6.0</u>
<u>Sensación de mareo</u>	<u>1.0</u>	<u>1.6</u>	<u>6.2</u>	<u>4.7</u>
<u>Sinusitis</u>	<u>3.7</u>	<u>3.1</u>	<u>8.0</u>	<u>4.3</u>
<u>Disminución de la capacidad de concentración</u>	<u>0.3</u>	<u>2.3</u>	<u>5.3</u>	<u>3.8</u>

*Keef*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

*Am*  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

### Experiencia poscomercialización

#### Trastornos del sistema inmunológico

Con las benzodiazepinas se han notificado reacciones alérgicas y muy pocos casos de anafilaxia.

#### Trastornos endócrinos

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

#### Trastornos psiquiátricos

Se ha observado disminución de la capacidad de concentración, agitación, estado de confusión y desorientación. En pacientes tratados con Rivotril puede presentarse depresión, pero ésta puede estar también asociada con la enfermedad subyacente. Se han registrado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, agresión, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas y sueños vívidos. En casos aislados puede presentarse pérdida de libido. Para dependencia y abstinencia véase Precauciones y advertencias, Dependencia y drogadicción.

#### Trastornos del sistema nervioso

Somnolencia, disminución de la capacidad de reacción, hipotonía muscular, vértigo, ataxia. Estos efectos adversos ocurren con relativa frecuencia y son a menudo transitorios y generalmente desaparecen en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Pueden prevenirse en forma parcial al aumentar la dosis lentamente en el comienzo del tratamiento. En raros casos se ha observado cefalea. Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con altas dosis pueden manifestarse trastornos reversibles, tales como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos en la marcha (ataxia) y nistagmo.

Puede presentarse amnesia anterógrada con benzodiazepinas en dosis terapéuticas, el riesgo se incrementa con altas dosis. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con conductas inadecuadas.

Con determinadas formas de epilepsia es posible un incremento en la frecuencia de convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

#### Trastornos oculares


Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con altas dosis pueden presentarse trastornos reversibles de la visión (diplopía).

#### Trastornos cardíacos

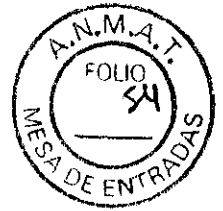
Se ha informado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

#### Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico

Depresión respiratoria, particularmente con la administración i.v. de clonazepam. Este efecto puede estar agravado por obstrucción preexistente las vías aéreas o daño cerebral o si se han administrado otras medicaciones que provocan depresión respiratoria.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Como norma, este efecto puede ser evitado mediante un ajuste cuidadoso de la dosis teniendo en cuenta los requerimientos individuales.

En niños y jóvenes Rivotril puede incrementar la producción de saliva o de secreción bronquial. Por lo tanto, debe prestarse particular atención al libre mantenimiento de las vías aéreas.

#### Trastornos gastrointestinales

En casos raros se han informado los siguientes efectos: náuseas y síntomas epigástricos.

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En casos raros pueden manifestarse los siguientes efectos: urticaria, prurito, rash, pérdida transitoria del cabello, cambios en la pigmentación.

#### Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético

Debilidad muscular, este efecto adverso se presenta con relativa frecuencia, comúnmente es transitorio y desaparece en general en forma espontánea en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Puede prevenirse parcialmente al incrementar la dosis en forma lenta en el comienzo del tratamiento.

#### Trastornos urinarios y renales

En casos raros puede manifestarse incontinencia urinaria.

#### Trastornos de la mama y del sistema reproductivo

En casos raros puede presentarse disfunción eréctil.

#### Trastornos generales y reacciones en el lugar de administración

Fatiga (cansancio, lasitud), este efecto adverso se presenta con relativa frecuencia, comúnmente es transitorio y en general desaparece en forma espontánea en el transcurso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Puede prevenirse parcialmente al incrementar la dosis en forma lenta en el comienzo del tratamiento.


Se han observado reacciones paradójicas que incluyen irritabilidad (véase también *Trastornos psiquiátricos*). Si la inyección es rápida o el calibre de la vena insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis que puede conducir a trombosis.

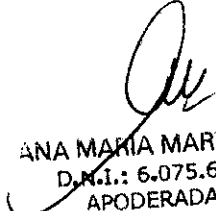
#### Lesiones, intoxicaciones y complicaciones en los procedimientos

Se ha informado un riesgo incrementado de caídas y fracturas en ancianos que toman benzodiazepinas.

#### Investigaciones

En casos raros puede manifestarse un descenso en el recuento de plaquetas.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA

## Sobredosificación

### Síntomas

Las benzodiazepinas provocan generalmente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Rara vez la sobredosis con Rivotril implica amenaza de vida si el fármaco es tomado solo, pero puede conducir a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma.

El coma, si sobreviene, generalmente dura unas pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedad respiratoria.

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

### Tratamiento


Monitorear los signos vitales del paciente y establecer medidas de soporte según lo indique el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático por efectos cardiorrespiratorios del sistema nervioso central.

Se puede prevenir una mayor absorción utilizando un método adecuado dentro del lapso de 1-2 horas con carbón activado. Si éste se emplea, es imprescindible proteger las vías aéreas en los pacientes somnolientos. En caso de ingestión mixta puede considerarse el lavado gástrico, pero no como una medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es severa, tener en cuenta el uso de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Este sólo debe ser administrado bajo condiciones de estricto monitoreo. Tiene una vida media de eliminación breve (aproximadamente 1 hora); por lo tanto, los pacientes tratados con flumazenil necesitarán ser controlados después de que hayan desaparecido sus efectos. Flumazenil debe ser usado con extrema precaución en presencia de fármacos que reducen el umbral de las convulsiones (por ej. antidepresivos tricíclicos). Consultar el prospecto de envase de los productos que contienen flumazenil para información adicional sobre el uso correcto de este fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. A. Posadas: 4654-6648/4658-7777.

**Advertencia:** Flumazenil es un antagonista específico de los receptores de las benzodiazepinas. Se considera una medida adyuvante para el manejo de una sobredosis con benzodiazepinas. Pese a ello, el antagonista benzodiazepínico flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en tales casos puede provocar convulsiones, particularmente en largos tratamientos y en sobredosis con antidepresivos.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA



Este medicamento no puede utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

**Nota:** "Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica".

"Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños".

### Presentación


Comprimidos con 0,125 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos con 0,250 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos birranurados con 0,5 mg	envases con 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos birranurados con 2 mg	envases con 20, 30, 50, 60 y 100
Comprimidos sublinguales con 0,25 mg	envases con 10, 20, 30, 50, 60 y 100
Gotas al 0,25 %	envase con 20 ml


Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 34.691

**Elaborado en:** Productos Roche Q. F. S. A.  
Estrada dos Bandeirantes 2020  
Río de Janeiro, Brasil

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Prov. de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

*Fecha de la última revisión:* Junio de 2010.

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
FARMACÉUTICA

  
ANA MARIA MARTINEZ  
D.N.I.: 6.075.680  
APODERADA