



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1 4 5 2

BUENOS AIRES, 06 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005197-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones APOTEX S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

5. Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto

h m



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1452

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 1452

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ENDETAL y nombre/s genérico/s CLONAZEPAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por APOTEX S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO...Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº 1 4 5 2

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-005197-12-1

DISPOSICIÓN Nº: 1 4 5 2


Dr. **ALBERTO C. CASINGHER**
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **1452**

Nombre comercial: ENDETAL

Nombre/s genérico/s: CLONAZEPAM

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.,

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ETOBICOKE SITE, 50 STEINWAY
BOULEVARD, ETOBICOKE, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: APOTEX SA, BLAS
PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - BAYER SA, CALLE 8
ENTRE 3 Y 5, PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de Consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. 1993):
CANADA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDETAL.

Clasificación ATC: N03AE01.

M
g



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

1452

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNOS CONVULSIVOS: Esta indicado como monoterapia o terapia adjunta en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante de petit mal), crisis convulsivas aquinéticas y mioclónicas. El clonazepam puede ser útil en pacientes con crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinamidas.- PSQUIATRIA: está indicado en el trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).

Concentración/es: 2.00 mg de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 2.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 24.40 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100.00 mg, POLIETILENGLICOL 8000 28.00 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 5.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50 Y 100 COMPRIMIDO, SIENDO ESTE ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50 Y 100 COMPRIMIDO, SIENDO ESTE ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y

M
g



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC,

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ETOBICOKE SITE, 50 STEINWAY BOULEVARD, ETOBICOKE, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: APOTEX SA, BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - BAYER SA, CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de Consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. 1993): CANADA.

DISPOSICIÓN N°: **1 4 5 2**


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

7
9



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1452

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



1452

**ENDETAL
CLONAZEPAM 2 mg
Comprimidos**

**Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV
Industria Canadiense**

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Clonazepam..... 2,0 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 5,0 mg; Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina 24,4 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 28,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiofítico. Anticonvulsivante.

Código ATC: N03 AE01

INDICACIONES

Trastornos convulsivos

Esta indicado como Monoterapia o terapia adjunta en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante de petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. El clonazepam puede ser útil en pacientes con crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV)

Clonazepam está indicado para el tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia, según lo definido en la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales que publica la Sociedad Americana de Psiquiatría (DSM-IV). Los trastornos de angustia se caracterizan por la aparición de Trastorno de angustia inesperados y preocupación asociada acerca de sufrir otros ataques, preocupación sobre las implicancias o consecuencias de los ataques, y/o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques.

La eficacia de los comprimidos de clonazepam se estableció en dos estudios de 6 a 9 semanas de duración en pacientes con trastorno de angustia cuyos diagnósticos correspondieron a la categoría de trastorno de angustia según el DSM-III-R.

El trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM-IV) se caracteriza por trastorno de angustia inesperados y recurrentes; es decir, un período de intenso temor o angustia en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan abruptamente y alcanzan su pico en el lapso de 10 minutos: (1) palpitaciones, latidos fuertes o aumento de la frecuencia cardíaca (2) sudor; (3) temblores; (4) sensaciones de falta de aire o sofocación; (5) sensación de asfixia; (6) molestia o dolor de pecho; (7) náuseas o malestar abdominal; (8) sensación de mareos, confusión, o desmayo; (9) pérdida de la concepción de la realidad (sensación de irrealidad) o despersonalización (desconectado de uno mismo); (10) temor a perder el control; (11) temor a morir; (12) parestesias (entumecimiento o sensaciones de hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: ansiolítico, sedante, miorelajante y anticonvulsivo.

El mecanismo preciso por el cual el clonazepam ejerce su acción anticonvulsivante y antipánico permanece desconocido, si bien se cree que tales efectos se deben a su capacidad de aumentar la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. Las convulsiones producidas en roedores por pentilentetrazol y, en menor medida, por estimulación eléctrica, son antagonizadas, al igual que las convulsiones producidas por estimulación por la luz en mandriles. También se produce un efecto de amansamiento en primates agresivos, debilidad muscular e hipnosis. En humanos, el clonazepam puede producir la supresión de la descarga de espigas y ondas en las crisis de ausencia (petit-mal) y disminuye la frecuencia, amplitud y duración de una gran variedad de descargas en convulsiones motoras menores.

FARMACOCINÉTICA

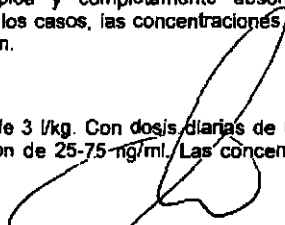
Absorción:

Luego de administración oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. Su biodisponibilidad es del 90 % promedio. En la mayoría de los casos, las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan 1 a 4 horas después de la ingestión.

Distribución:

El volumen de distribución promedio del Clonazepam es de 3 l/kg. Con dosis diarias de 6 mg, las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio son de 25-75 ng/ml. Las concentraciones


Fabra Annarita Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



1 4 5 2

plasmáticas que implican un efecto terapéutico óptimo, se ubican entre 20 y 70 ng/ml (en promedio 55 ng/ml). La droga se une a las proteínas plasmáticas en un 85-90 %. Luego de una dosis oral única de 2 mg, el efecto se manifiesta entre 30 y 60 minutos y tiene una duración de 6-8 horas en niños y de 8-12 horas en adultos.

Metabolismo:

La transformación metabólica del Clonazepam se produce en hígado por dos mecanismos: Hidroxilación oxidativa y por reducción del grupo 7-nitro con formación de compuestos 7-amino y 7-acetilamino. El principal metabolito es el 7-amino-Clonazepam, que posee escasa actividad anticonvulsivante.

Eliminación:

La vida media de eliminación en la fase terminal está entre 20 y 60 horas. En el lapso de 4 a 10 días, entre un 50 y 70 % de una dosis oral de Clonazepam se elimina con la orina y un 10-30 % con las heces bajo forma de metabolitos libres o conjugados. Menos de un 0,5 % se elimina por orina bajo forma de Clonazepam no modificado.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Modo de Administración

Los comprimidos Clonazepam se deben tragar enteros con agua.

Trastornos convulsivos

Adultos

La dosis inicial para los adultos no debe superar los 1,5 mg/día, fraccionada en 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,5 mg a 1 mg cada 3 días hasta que las convulsiones estén adecuadamente controladas o los efectos colaterales impidan seguir aumentándola. La dosis de mantenimiento debe ajustarse para cada paciente en función de la respuesta individual. La dosis máxima recomendada es de 20 mg diarios.

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 clonazepam a un régimen anticonvulsivante ya existente.

Pacientes pediátricos

Los comprimidos Clonazepam se administran 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.

Pacientes geriátricos

No existe experiencia clínica del uso de Clonazepam en el tratamiento de las crisis de convulsivas en pacientes de 65 años o más. En general, los pacientes de mayor edad deben comenzar el tratamiento con dosis bajas y ser supervisados de manera rigurosa.

Tratamiento de trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV)

Adultos

La dosis inicial es de 0,25 mg, 2 veces por día. El incremento hasta la dosis óptima (1 mg para la mayoría de los pacientes) debe realizarse luego de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa en los resultados observados en estudio de dosis fijas en la cual se obtuvo el efecto óptimo con la dosis de 1 mg/día. 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. La dosis máxima es de 4mg/día.

El tratamiento deberá suspenderse en forma gradual, con un descenso de 0,125 mg 2 veces al día cada 3 días, hasta que el fármaco sea completamente suspendido.

No existe evidencia que avale cuál debe ser la duración del tratamiento, por lo tanto, el médico tratante deberá evaluar en forma periódica a aquellos pacientes a los cuales decidiera administrarles el fármaco durante largos períodos de tiempo.

Pacientes pediátricos

No existe experiencia clínica del uso de Clonazepam en el tratamiento de los trastorno de angustia en pacientes menores de 18 años.

Uso en geriatría

No existe experiencia clínica del uso de Clonazepam en el tratamiento de los trastorno de angustia en pacientes de 65 años o más. En general, los pacientes de mayor edad deben comenzar el tratamiento con dosis bajas de Clonazepam y ser supervisados de manera rigurosa.

Firma: Annalisa Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



1452

Dado que el Clonazepam se metaboliza en el hígado, las enfermedades hepáticas pueden disminuir la eliminación del fármaco. Los metabolitos de Clonazepam se excretan por vía renal; para evitar la acumulación excesiva de los metabolitos, debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Puesto que los pacientes de mayor edad tienen más probabilidades de sufrir insuficiencia hepática o renal, la selección de la dosis debe realizarse con cuidado y, por lo tanto, la evaluación de la función hepática y/o renal puede resultar de utilidad en el momento de la selección. Los sedantes pueden causar confusión y sedación excesiva en las personas de mayor edad; por lo general, el tratamiento de estos pacientes con Clonazepam debe comenzar a dosis bajas y bajo un estrecho monitoreo.

El período de tratamiento para las benzodiazepinas en general, para uso psiquiátrico, deberá ser de 8 a 12 semanas incluyendo el retiro gradual de la droga.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Clonazepam, a otras benzodiazepinas, o a alguno de los componentes de la formulación. Pacientes con antecedentes de farmacodependencia, abuso de drogas o alcoholismo. Pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho. Pacientes afectados de miastenia gravis.

ADVERTENCIAS

Abuso y dependencia:

Se han presentado síntomas de abstinencia de características similares a los observados con los barbitúricos y el alcohol (por ej., convulsiones, psicosis, alucinaciones, trastornos de la conducta, temblores y calambres abdominales y musculares) después de la interrupción abrupta de clonazepam. Los síntomas de abstinencia más severos se limitan habitualmente a aquellos pacientes que reciben dosis excesivas en un extenso período de tiempo. Por lo general, los síntomas de abstinencia más leves (por ej., disforia e insomnio) se han reportado después de la interrupción abrupta de las benzodiazepinas administradas de manera continua a dosis terapéuticas durante varios meses. En consecuencia, después de una terapia extendida, debe evitarse la interrupción abrupta del clonazepam y continuar con un esquema de reducción gradual de las dosis. En casos de tendencia adictiva (como ocurre con los drogadependientes o los alcohólicos), el clonazepam u otros agentes psicotrópicos deben administrarse bajo estricta vigilancia debido a la predisposición de dichos individuos a la habituación y la dependencia. Después del tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de angustia, el fármaco fue retirado de manera gradual durante un período de ajuste descendente de la dosis (suspensión) de 7 semanas. En general, el período de suspensión se asoció con una buena tolerabilidad y un muy modesto deterioro clínico, sin evidencia de fenómenos significativos de rebote. Sin embargo, los estudios comparativos de clonazepam a largo plazo en pacientes con trastorno de angustia no han aportado datos suficientes como para estimar acertadamente los riesgos de aparición de los síntomas de abstinencia y dependencia que podrían asociarse con dicho uso.

Interferencia con las funciones cognitiva y motora:

Dado que clonazepam produce depresión del SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben este fármaco sobre el riesgo existente en la realización de labores peligrosas que requieren un estado completo de alerta mental tales como operar maquinarias o conducir automóviles. Se les debe advertir también sobre el uso concomitante de alcohol o de otros agentes depresores del SNC durante el tratamiento con clonazepam.

Ideas y conductas suicidas

Los antiépilépticos (AED), incluido el clonazepam, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con un AED para cualquier indicación deben ser monitorizados para detectar la aparición de depresión, pensamientos o conductas suicidas o el empeoramiento de ellos y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con AED se observó ya en la primera semana posterior al comienzo del tratamiento farmacológico con los AED y persistió a lo largo de la duración del tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conductas suicidas después de las 24 semanas no pudo evaluarse.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas en general fue consistente entre los fármacos según los datos analizados. El hallazgo de aumento del riesgo con AED de diversos mecanismos de acción y dentro de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los AED utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

Todo aquel que considere prescribir clonazepam o algún otro AED debe sopesar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de la enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan AED están asociadas con morbimortalidad y con un aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas. Si surgen pensamientos o conductas suicidas durante el tratamiento, la persona que receta el fármaco debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente dado está relacionada con la enfermedad tratada.


Fabra Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



1452

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben estar informados de que los AED aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y deben recibir asesoramiento respecto de la necesidad de estar alerta para detectar la aparición o el empeoramiento de signos y síntomas de depresión, todo cambio inusual en el estado de ánimo o la conducta, o la aparición de pensamientos o conductas suicidas o de ideas de autoagresión. Las conductas preocupantes deben ser informadas de inmediato a proveedores de atención médica.

PRECAUCIONES

Empeoramiento de las convulsiones: Cuando se utiliza en pacientes en los cuales coexisten varios tipos diferentes de alteraciones convulsivas, clonazepam puede aumentar la incidencia o precipitar el inicio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (grand mal). Esto puede requerir el agregado de anticonvulsivantes adecuados o el aumento de sus dosis. El uso concomitante de ácido valproico y clonazepam puede producir un estado de ausencia.

Pruebas de laboratorio durante el tratamiento a largo plazo: se recomiendan recuentos sanguíneos y pruebas de funcionamiento hepático periódicos durante el tratamiento a largo plazo con clonazepam

Riesgo de suspensión brusca: La suspensión brusca de Clonazepam, especialmente en aquellos pacientes bajo tratamiento a largo plazo y con dosis altas, puede precipitar status epilepticus. Por lo tanto, es esencial la suspensión gradual, evaluándose la necesidad de sustituirlo simultáneamente por otro anticonvulsivante.

Pacientes con insuficiencia renal: Debido a que los metabolitos del Clonazepam se eliminan por vía renal y a fin de evitar su acumulación, se deberá administrar con precaución a los pacientes con deterioro de la función renal.

Hipersalivación: Clonazepam puede producir un aumento en la salivación. Esto se debe considerar antes de administrar el medicamento en pacientes con dificultad para manejar secreciones. Debido a esto y a la posibilidad de depresión respiratoria, clonazepam debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Uso en embarazo: El aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociado con el uso de las benzodiazepinas ha sido sugerido por varios estudios.

Se han reportado casos de flaccidez neonatal, dificultades en la respiración y la alimentación, e hipotermia en niños nacidos de madres que habían recibido benzodiazepinas al final del embarazo. Debido a la experiencia con otros fármacos de la clase de las benzodiazepinas, se asume que el Clonazepam puede causar un aumento del riesgo de malformaciones congénitas cuando se lo administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Dado que su uso en el tratamiento de los Trastornos de angustia es rara vez una cuestión de urgencia, su administración debe evitarse siempre durante el primer trimestre de embarazo. En el momento de instituirse el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada. Si este fármaco se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras lo está recibiendo, debe informársele acerca de los riesgos potenciales para el feto. Si la mujer queda embarazada durante el tratamiento con Clonazepam o está intentando quedar embarazada, debe recomendársele que se comunique con el médico y le manifieste su deseo de interrumpir el fármaco.

Uso en la lactancia: No administrar el medicamento durante la lactancia. Si su utilización fuera absolutamente necesaria, suspender la misma hasta la finalización del tratamiento.

No debe utilizarse para los trastornos de ansiedad durante el embarazo y lactancia. Como anticonvulsivante, el médico evaluará riesgo beneficio.

Interacciones:

Efecto del clonazepam sobre la farmacocinética de otros fármacos

No parece que el clonazepam altere la farmacocinética de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital. El efecto del clonazepam sobre el metabolismo de otros fármacos no ha sido investigado.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética del clonazepam

Los informes bibliográficos sugieren que la ranitidina, un agente que disminuye la acidez del estómago, no altera en forma importante la farmacocinética de clonazepam.

La fluoxetina no afecta la farmacocinética del clonazepam. Los inductores del citocromo P-450 tal como la fenitoína, carbamazepina y el fenobarbital, inducen el metabolismo del clonazepam, causando una disminución de aproximadamente el 30% en los niveles plasmáticos del clonazepam. Aunque no se efectuaron estudios clínicos en vista a la actividad del citocromo P-450 de la familia 3A en el metabolismo del clonazepam, los inhibidores de este sistema enzimático, en especial los antifúngicos orales, se deben utilizar con precaución en pacientes que reciben clonazepam.

Interacciones farmacodinámicas

La acción depresora sobre el SNC de las benzodiazepinas puede ser potenciada por el alcohol, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos o barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiacinas, clase tiapentenos y pufenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepressivos tricíclicos, y por otros medicamentos anticonvulsivantes.


Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



1452

REACCIONES ADVERSAS

Neurológico: Movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disidiadocinesia, aspecto de ojos vidriosos, cefalea, hemiparesia, hipotonía, nistagmo, depresión respiratoria, habla no nítida, temblor y vértigo.

Psiquiátrico: confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis, (los efectos de conducta son mas probables, que ocurran en pacientes con una historia de trastornos psiquiátricos). Se observaron las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastorno del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Cardiovasculares: palpitaciones.

Dermatológicos: pérdida capilar, hirsutismo, erupción cutánea, edema de tobillo y de cara.

Gastrointestinales: náuseas, molestias epigástricas, anorexia, constipación, boca seca, aumento del apetito, lengua saburral, encopresis, incontinencia de las heces, gastritis, hepatomegalia, dolor de encla.

Hematológicos: trombocitopenia, anemia, leucopenia, eosinofilia.

Genitourinarios: Disuria, enuresis, nicturia, retención urinaria. Reducción de la actividad sexual (pérdida de la libido), impotencia. Aisladamente, han sido reportados casos de pubertad precoz incompleta reversible.

Aparato Respiratorio: Congestión torácica, rinorrea, disnea, hipersecreción de las vías respiratorias superiores.

Musculoesquelético: Debilidad muscular, dolores musculares.

Miscelánea: deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, aumento o pérdida peso.

Hepático: Hepalomegalia, elevación transitorio de las transaminasas séricas y de la fosfalasa alcalina.

La tabla 1 enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más próximo, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo del trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV) obtenidos de dos estudios combinados de 6 y 9 semanas de duración. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con clonazepam (dosis de 0.5 a 4 mg/día) y para los cuales la incidencia fue mayor que la de los pacientes tratados con placebo.

El médico tratante debe tener en cuenta que las cifras de la Tabla 1 no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos adversos en el curso de la práctica médica habitual donde las características del paciente y otros factores difieren de aquéllos que prevalecieron en los estudios clínicos. De la misma manera, las frecuencias citadas no se pueden comparar con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucren distintos tratamientos, usos e investigadores. No obstante, las cifras citadas proporcionan al médico tratante alguna base para estimar la contribución relativa de los factores medicamentosos y no medicamentosos sobre la incidencia de los efectos colaterales en la población estudiada.

Tabla 1. Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en estudios clínicos controlados con placebo de 6 a 9 semanas de duración*

Evento adverso por sistema corporal	Dosis diaria máxima de clonazepam				Todos los grupos de Clonazepam Groups N=574	Placebo N=294
	<1 mg N = 96	1-<2 mg n=129	2-<3 mg n=113	>3 mg n=235		
Sistema nervioso central y periférico						
Somnolencia†	26	35	50	36	37	10
Mareos	5	5	12	8	8	4
Coordinación anormal	1	2	7	9	6	0
Ataxia†	2	1	8	8	5	0
Disartria†	0	0	4	3	2	0

Fern. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.

Psiquiátricos						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Trastorno de la memoria	2	5	2	5	4	2
Nerviosismo	1	4	3	4	3	2
Disminución de la capacidad intelectual	0	2	4	3	2	0
Labilidad emocional	0	1	2	2	1	1
Disminución de la libido	0	1	3	1	1	0
Confusión	0	2	2	1	1	0
Sistema respiratorio						
Infección de las vías respiratorias superiores†	10	10	7	6	8	4
Sinusitis	4	2	8	4	4	3
Rinitis	3	2	4	2	2	1
Tos	2	2	4	0	2	0
Faringitis	1	1	3	2	2	1
Bronquitis	1	0	2	2	1	1
Sistema gastrointestinal						
Constipación†	0	1	5	3	2	2
Disminución del apetito	1	1	0	3	1	1
Dolor abdominal‡	2	2	2	0	1	1
Cuadro entero						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
Musculoesquelético						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Trastorno del mecanismo de resistencia						
Gripe	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Frecuencia de la micción	1	2	2	1	1	0
Infección de las vías urinarias†	0	0	2	2	1	0
Trastornos visuales						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Trastornos del aparato reproductor‡						
Mujeres						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Hombres						
Eyacuación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos informados en por lo menos el 1% de los pacientes tratados con clonazepam y para los cuales la incidencia fue mayor que para el placebo.

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

‡ Los denominadores para eventos en el sistema reproductor específico para un sexo son n = 240 (clonazepam), 102 (placebo) para los hombres, y 334 (clonazepam), 192 (placebo) para las mujeres.

SOBREDOSIFICACION

Síntomas: en caso de sobredosis de clonazepam, como los producidos por otros depresores del SNC, la sintomatología incluye somnolencia, confusión, coma y disminución de los reflejos.

Tratamiento: en caso de una intoxicación, deberán controlarse los signos vitales: respiración, frecuencia del pulso y presión arterial. Realizar un lavado gástrico, hidratación y medidas generales de apoyo. En caso de hipotensión, deberán administrarse agentes simpaticomiméticos.

Advertencia: El flumazenil, un antagonista específico del receptor de las benzodiazepinas, está indicado para la reversión completa o parcial de los efectos de la sedación, y puede usarse en situaciones donde se conoce o se sospecha una sobredosis con benzodiazepinas. Antes de la administración de flumazenil, deben instituirse las medidas necesarias para asegurar la vía de aire, la ventilación y el acceso intravenoso. El flumazenil es un coadyuvante y no un sustituto para el manejo apropiado de la sobredosis de benzodiazepinas. En los pacientes tratados con flumazenil

Farm. Annalisa Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Palfone
Apoderado
APOTEX S.A.



1452

debe monitorearse la sedación, depresión respiratoria y otros efectos residuales de las benzodiazepinas durante un período adecuado luego del tratamiento. Quien prescribe flumazenil debe tener en cuenta el riesgo de ataques asociados con el tratamiento con flumazenil, particularmente en usuarios a largo plazo de benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos cíclicos. Antes de usarse, se debe consultar el prospecto de flumazenil, incluyendo **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES.**

El flumazenil no está indicado para pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto de las benzodiazepinas en dichos pacientes puede provocar crisis convulsiva.

Las secuelas serias son infrecuentes a menos que se han ingerido otros fármacos o alcohol de manera concomitante.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4-962-6666/2247
Hospital Dr. Alejandro Posadas: (011) 4-654-6648 / 4-658-7777
Optativamente otros Centros de intoxicaciones.

Modo de Conservación:
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

Presentación:

ENDETAL 2 mg: Envases de frascos de Polietileno de Alta Densidad (HDPE) conteniendo 30 y 50 comprimidos. Envase conteniendo 100 comprimidos para Uso Hospitalario Exclusivamente.

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

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parere 4233/37, Olivos, Pcia de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke - Ontario - Canadá

Venta bajo receta Archivada Psi. IV

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Fecha de la revisión:

Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.

Leonardo Furlione
Apoderado
APOTEX S.A.



1.652

**PROYECTO DE ROTULO
ENDETAL
CLONAZEPAM 2 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

Industria Canadiense

Contenido: 30 Comprimidos en Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam..... 2,0 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 5,0 mg; Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina 24,4 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 26,0 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Bias Parara 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. – 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway Boulevard, Etobicoke – Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.



1452

**PROYECTO DE ROTULO
ENDETAL
CLONAZEPAM 2 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archívada Psi. IV

industria Canadiense

Contenido: 50 Comprimidos en Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam.....2,0 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 5,0 mg; Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa Microcristalina 24,4 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 28,0 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Amneris Gatti - Farmacéutica

Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Stearnway Boulevard, Etobicoke - Ontario - Canadá

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


**Farm. Amneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.**


**Leonardo Fullone
Apoderado
APOTEX S.A.**



1452

**PROYECTO DE ROTULO
ENDETAL
CLONAZEPAM 2 mg
Comprimidos**

Venta Bajo Receta Archivada Psi. IV

industria Canadiense

**Contenido: 100 Comprimidos en Frasco de Polietileno de Alta Densidad (HDPE)
USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE**

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam.....2,0 mg.
Excipientes: Croscaramelosa Sódica 5,0 mg; Lactosa Monohidrato 100,0 mg; Celulosa
Microcristalina 24,4 mg; Estearato de Magnesio 0,6 mg; Polietilenglicol 8000 28,0 mg

Posología:

Ver prospecto adjunto

Modo de Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C

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

Importado por: APOTEX S.A

Blas Parera 4233/37, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina. Tel: (54 11) 4836-3317

Directora Técnica: Anneris Gatti - Farmacéutica

**Fabricado por: Apotex Inc. - 150 Signet Drive, Toronto / Etobicoke Site, 50 Steinway
Boulevard, Etobicoke - Ontario - Canadá**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:


Farm. Anneris Gatti
Directora Técnica
APOTEX S.A.


Leonardo Fullone
Aprobado
APOTEX S.A.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005197-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 1452, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por APOTEX S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ENDETAL

5, Nombre/s genérico/s: CLONAZEPAM

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC.,

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ETOBICOKE SITE, 50 STEINWAY BOULEVARD, ETOBICOKE, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: APOTEX SA, BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES – BAYER SA, CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de Consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. 1993): CANADA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se

M



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ENDETAL.

Clasificación ATC: NO3AE01.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNOS CONVULSIVOS: Esta indicado como monoterapia o terapia adjunta en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante de petit mal), crisis convulsivas aquinéticas y mioclónicas. El clonazepam puede ser útil en pacientes con crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinamidas.- PSQUIATRIA: está indicado en el trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM IV).

Concentración/es: 2.00 mg de CLONAZEPAM.

S. Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 2.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0.60 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 24.40 mg, LACTOSA MONOHIDRATO 100.00 mg, POLIETILENGLICOL 8000 28.00 mg, CROSCARAMELOSA SODICA 5.00 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 30, 50 Y 100 COMPRIMIDO, SIENDO

r



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

ESTE ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 30, 50 Y 100 COMPRIMIDO, SIENDO ESTE ÚLTIMO DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: APOTEX INC,

Domicilio de los establecimientos elaboradores: ETOBICOKE SITE, 50 STEINWAY BOULEVARD, ETOBICOKE, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: APOTEX SA, BLAS PARERA 4233/37, OLIVOS, PROVINCIA DE BUENOS AIRES - BAYER SA, CALLE 8 ENTRE 3 Y 5, PQUE. INDUSTRIAL PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de Consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (T.O. 1993): CANADA.

Se extiende a APOTEX S.A. el Certificado N° **57033**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **06 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

1452

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