



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN RF 5350

BUENOS AIRES, 14 SEP 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019855-08-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

67
97



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN AF 5350

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

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 transcriptos 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.

5
[Firma manuscrita]



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

5350

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

Por ello;

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 BA NP18-2008 y nombre/s genérico/s CLONAZEPAM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS BAGO 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.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

DISPOSICIÓN N°

5350

ARTICULO 3° - 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 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya 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 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscribese 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

67



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

5350

confeccionar el legajo correspondiente. Publíquese en el Boletín Informativo;
cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-019855-08-8

DISPOSICIÓN N°:

5350

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5350

Nombre comercial: BA NP18-2008

Nombre/s genérico/s: CLONAZEPAM

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Laboratorios Bago SA: Calle 4 n° 1429 La Plata –Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01.

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV).



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 250 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 250 MG.

Excipientes: SACARINA SODICA 480 MG, PROPILENGLICOL C.S.P. 100,00 ML, ACIDO ACETICO C.S.P. 3,5 - 5,0 PH, ESENCIA DE CEREZA 1250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III CON INSERTO GOTERO DE PEBD

Presentación ENVASES CONTENIENDO 20 ML DE SOLUCION

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 ML DE SOLUCION

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

5



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 0,25 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 MG, POVIDONA 2,90 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 37,5 MG, LACTOSA C.S.P. 75,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 1,50 MG, DOCUSATO SODICO 0,10 MG, ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,175 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

67

95



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01.

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

U

R



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Concentración/es: 0,50 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 MG, POVIDONA 5,80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 75,0 MG, LACTOSA C.S.P. 150,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,20 MG, ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,35 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

6
7



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 1,00 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 1,00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 MG, POVIDONA 5,80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 75,00 MG, LACTOSA C.S.P. 150,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

5

2/7



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

(7)



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

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 3,00 MG, POVIDONA 11,60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 150,00 MG, LACTOSA C.S.P. 300,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 6,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,80 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

5350

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 0,5 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 35,00 MG, LACTOSA 8,20 MG, POVIDONA 0,35 MG, ESENCIA DE POMELO 0,35 MG, ASPARTAMO 1,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 0,35 MG, DEBITTER 0,07 MG, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,35 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

5
H



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

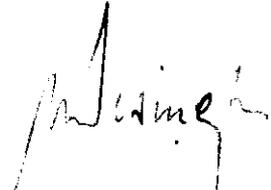
Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

DISPOSICIÓN N°:

5350


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



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*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 inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°

5350
Orsingher

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



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

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-019855-08-8

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5350, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIOS BAGO S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial BA NP18-2008

Nombre/s genérico/s CLONAZEPAM

Lugar/es de elaboración: Laboratorios Bago SA: Calle 4 n° 1429 La Plata -Pcia. de Buenos Aires-.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION ORAL.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV). MONOTERAPIA O



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 250 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 250 MG.

Excipientes: SACARINA SODICA 480 MG, PROPILENGLICOL C.S.P. 100,00 ML, ACIDO ACETICO C.S.P. 3,5 - 5,0 PH, ESENCIA DE CEREZA 1250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: FRASCO DE VIDRIO AMBAR TIPO III CON INSERTO GOTERO DE PEBD

Presentación ENVASES CONTENIENDO 20 ML DE SOLUCION

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 ML DE SOLUCION

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 0,25 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,25 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 0,75 MG, POVIDONA 2,90 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 37,5 MG, LACTOSA C.S.P. 75,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 1,50 MG, DOCUSATO SODICO 0,10 MG, ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,175 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO



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

EXCLUSIVO.

Periodo de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 0,50 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,50 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 MG, POVIDONA 5,80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 75,0 MG, LACTOSA C.S.P. 150,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,20 MG, ROJO 30 OXIDO FERRICO 0,35 MG.

07

↙



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

5

f



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Concentración/es: 1,00 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 1,00 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1,50 MG, POVIDONA 5,80 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 75,00 MG, LACTOSA C.S.P. 150,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 3,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

5
Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

1
Clasificación ATC: N03AE01.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

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 3,00 MG, POVIDONA 11,60 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 150,00 MG, LACTOSA C.S.P. 300,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 6,00 MG, DOCUSATO SODICO 0,80 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 36 meses



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA.

Nombre Comercial: BA NP18-2008 .

Clasificación ATC: N03AE01 .

Indicación/es autorizada/s : TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DE ANGUSTIA (TRASTORNO DE PANICO) CON O SIN AGORAFOBIA (DSM IV) MONOTERAPIA O ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE LENNOX GASTAUT (VARIANTE DEL PETIT MAL), CRISIS CONVULSIVAS ACINETICAS Y MIOCLONICAS. CRISIS DE AUSENCIA (PETIT MAL) REFRACTARIAS A LAS SUCCINIMIDAS.

Concentración/es: 0,5 MG de CLONAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLONAZEPAM 0,5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 35,00 MG, LACTOSA 8,20 MG, POVIDONA 0,35 MG, ESENCIA DE POMELO 0,35 MG, ASPARTAMO 1,00 MG, CARBOXIMETILCELULOSA RETICULADA 0,35 MG, DEBITTER 0,07 MG, ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 0,35 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

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

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC-PVDC ÁMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 15, 30, 50, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS SIENDO LOS DOS ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Periodo de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: Conservar al abrigo del calor (no mayor a 25 °C.)

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

Se extiende a LABORATORIOS BAGO S.A. el Certificado N° **F 55785**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **14 SEP 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

5350

W. Orsinger
**Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**

PROYECTO DE RÓTULO

**Nombre del Producto: BA NP18-2008
Clonazepam**

Forma Farmacéutica: Solución Oral - Gotas.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 20 ml.

Fórmula Cualitativa:

Cada 100 ml de Solución Oral - Gotas contiene:

Clonazepam 250,00 mg

Excipientes:

Sacarina Sódica 480,00 mg

Esencia de Cereza 1250,00 mg

Ácido Acético c.s.p. pH 3,5-5,0

Propilenglicol c.s.p. 100,00 ml

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP18-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, N°1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:



5350



Partida Nº:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA"


LABORATORIO BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

2



5300

**PROYECTO DE RÓTULO**

Nombre del Producto: BA NP19-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Fórmula Quali-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 37,50 mg

Povidona 2,90 mg

Docusato Sódico 0,10 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 1,50 mg

Rojo 30 Óxido Férrico 0,175 mg

Estearato de Magnesio 0,75 mg

Lactosa c.s.p. 75,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP19-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. TRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. N. 892

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Partida N°:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA”**

Nota: Los envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos llevaran el mismo texto.


LABORATORIO BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.837


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP19-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 500 comprimidos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 37,50 mg

Povidona 2,90 mg

Docusato Sódico 0,10 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 1,50 mg

Rojo 30 Óxido Férrico 0,175 mg

Estearato de Magnesio 0,75 mg

Lactosa c.s.p. 75,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

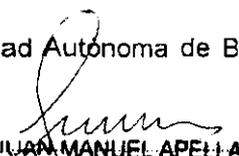
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP19-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
MA. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Partida No:

Serie de Fabricación:

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA"

Nota: Los envases conteniendo 1000 comprimidos llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIO~~ ~~BA~~ GÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP20-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Fórmula Quali-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 75,00 mg

Povidona 5,80 mg

Docusato Sódico 0,20 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 3,00 mg

Rojo 30 Óxido Férrico 0,35 mg

Estearato de Magnesio 1,50 mg

Lactosa c.s.p. 150,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

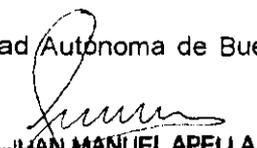
AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP20-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Partida No:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIO BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


JUAN MANUEL APELLA 2
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP20-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 500 comprimidos.

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 75,00 mg

Povidona 5,80 mg

Docusato Sódico 0,20 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 3,00 mg

Rojo 30 Óxido Férrico 0,35 mg

Estearato de Magnesio 1,50 mg

Lactosa c.s.p. 150,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP20-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. BRVCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.932

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

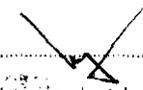
Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Partida No:

Serie de Fabricación:

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

Nota: Los envases conteniendo 1000 comprimidos llevarán el mismo texto.


INDUSTRIAL S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

2



5350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP21-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 1,00 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 75,00 mg

Povidona 5,80 mg

Docusato Sódico 0,40 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 3,00 mg

Estearato de Magnesio 1,50 mg

Lactosa c.s.p. 150,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP21-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, N°1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.º. 11.632


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Partida N°:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIO BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.837


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

2



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP21-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 500 comprimidos.

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 1,00 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 75,00 mg

Povidona 5,80 mg

Docusato Sódico 0,40 mg

Carboximetilcelulosa Retficulada 3,00 mg

Estearato de Magnesio 1,50 mg

Lactosa c.s.p. 150,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP21-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADINA M. TRYCIUK
FARMACÉUTICA
MA 1183


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº:

Partida Nº:

Serie de Fabricación:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 1000 comprimidos llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
~~NADINA METRYCIUK~~
~~FARMACÉUTICA~~
~~MA. H.832~~


JUAN MANUEL APELLA 2
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP22-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos.

Fórmula Quali-cuantitativa:

Cada comprimido flexidosis contiene:

Clonazepam 2,00 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 150,00 mg

Povidona 11,60 mg

Docusato Sódico 0,80 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 6,00 mg

Estearato de Magnesio 3,00 mg

Lactosa c.s.p. 300,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP22-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

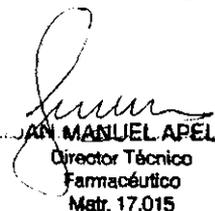
LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADINA M. BRYCIUK
FARMACÉUTICA
Ma. 11.432


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Partida N°:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

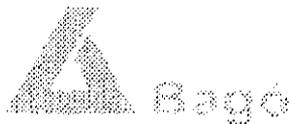
“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos flexidosis llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIO BAGÓ S.A.~~
NADINA M. TRYCIUK
FARMACÉUTICA
MA. 11.532


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015

2



3350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP22-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos.

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 500 comprimidos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido flexidoso contiene:

Clonazepam 2,00 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 150,00 mg

Povidona 11,60 mg

Docusato Sódico 0,80 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 6,00 mg

Estearato de Magnesio 3,00 mg

Lactosa c.s.p. 300,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 25°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP22-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, N°1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADINA M. BRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 10.033


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:

Partida N°:

Serie de Fabricación:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA
NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 1000 comprimidos flexidosis llevarán el mismo texto.

~~LABORATORIO BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HAYCIUK
FARMACÉUTICA
Ms. 11.832


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



PROYECTO DE RÓTULO

Nombre del Producto: BA NP23-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 10 comprimidos de disolución bucal rápida.

Fórmula Cualitativa:

Cada Comprimido de Disolución Bucal Rápida contiene:

Clonazepam..... 0,50 mg

Excipientes

Carboximetilcelulosa Reticulada 0,35 mg

Esencia de Pomelo 0,35 mg

Debbiter 0,07 mg

Aspartamo 1,00 mg

Lactosa 8,20 mg

Povidona..... 0,35 mg

Estearil Fumarato de Sodio..... 0,35 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p. 35,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP23-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Mat. N.º 537

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No:

Partida No:

Serie de Fabricación:

Precio de Venta al Público:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA”

Nota: Los envases conteniendo 15, 30, 50 y 60 comprimidos de disolución bucal rápida, llevaran el mismo texto.

~~LABORATORIO BAGÓ S.A.~~
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
M.B. 11.837


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350

**PROYECTO DE RÓTULO**

Nombre del Producto: BA NP23-2008
Clonazepam

Forma Farmacéutica: Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Industria Argentina

Condición de expendio: Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV.

Fecha de Vencimiento:

Contenido por unidad de venta: Envases conteniendo 500 comprimidos de disolución bucal rápida.

Fórmula Cual-quantitativa:

Cada Comprimido de Disolución Bucal Rápida contiene:

Clonazepam..... 0,50 mg

Excipientes

Carboximetilcelulosa Reticulada..... 0,35 mg

Esencia de Pomelo..... 0,35 mg

Debbiter..... 0,07 mg

Aspartamo..... 1,00 mg

Lactosa..... 8,20 mg

Povidona..... 0,35 mg

Estearil Fumarato de Sodio..... 0,35 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p. 35,00 mg

Posología: Según prescripción médica.

Conservar al abrigo del calor (no mayor de 30°C)

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP23-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Calle 4, Nº1429 (B1904CIA) La Plata - Pcia. de Buenos Aires - Tel.: (0221) 425-9550/54

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
FARMACÉUTICA
Mó. 11.832

JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350

62

Administración: Bernardo de Irigoyen 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella - Farmacéutico.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº:

Partida Nº:

Serie de Fabricación:

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA”

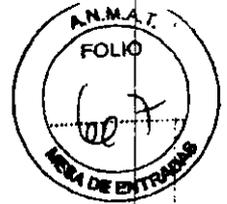
Nota: Los envases conteniendo 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, llevarán el mismo texto.

~~LIJOS S.A.~~
NADINA M. TRYCIUK
FARMACÉUTICA
M. 12.837


JUAN MANUEL APELLA
Director Técnico
Farmacéutico
Matr. 17.015



5350



BA NP23-2008

Clonazepam

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: Expendio Bajo Receta Archivada. PSI IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada Comprimido de Disolución Bucal Rápida contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes

Carboximetilcelulosa Reticulada 0,35 mg

Esencia de Pomelo 0,35 mg

Debbiter 0,07 mg

Aspartamo 1,00 mg

Lactosa 8,20 mg

Povidona 0,35 mg

Estearil Fumarato de Sodio 0,35 mg

Celulosa Microcristalina c.s.p. 35,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

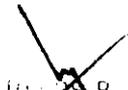
Derivado benzodiazepínico con propiedades anticonvulsivantes y ansiolíticas.

INDICACIONES

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

Monoterapia o adyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox Gastaut (variante del petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PUEBLO ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
BAGÓ, MENDOZA


LABORATORIOS B. SO S.A.
NADINA M. HAYCUIK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11 832

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La experimentación en animales y estudios electroencefalográficos en el hombre, han mostrado que el Clonazepam produce inhibición del foco epileptógeno cortical y subcortical impidiendo la generalización de la actividad convulsivante.

El fármaco potencializa el efecto inhibitor presináptico y postsináptico del ácido gamma-aminobutírico en el Sistema Nervioso Central (SNC). De este modo, se atenúa la excitación excesiva mediante retroacciones negativas, sin que sean afectadas otras actividades neuronales fisiológicas.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración por vía oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. Su biodisponibilidad es del 90 % promedio.

En la mayoría de los casos, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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 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 en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos de un 0,5% se elimina por orina en forma de Clonazepam inmodificado.



5350



POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN. - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Dosificación en cuadros epilépticos

Dosis Inicial

Niños mayores de 10 años (más de 30 kg de peso) y adultos: 1,5 mg/día divididos en tres tomas.

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta lograr el control de las convulsiones o hasta que los efectos secundarios impidan seguir con el incremento. Dosis máxima: 20mg/día.

Dosis de mantenimiento

Debe ser individualizada para cada paciente, de acuerdo a la respuesta obtenida.

Dosificación en cuadros de pánico y/o agorafobia

La dosis deberá ajustarse a cada caso particular. Como posología media de orientación en adultos se aconseja:

Comenzar con 0,5-1 mg/día. De ser necesario, aumentar paulatinamente la dosis hasta alcanzar la dosis efectiva tolerable. Dosis máxima: 4mg/día. La dosis total se puede fraccionar en 2 ó 3 tomas.

Modo de Administración

Al colocar los comprimidos en la boca, se desintegran rápidamente y se los puede ingerir sin líquido. Alternativamente, de ser conveniente o necesario, los comprimidos se pueden ingerir enteros con algo de líquido.

En pacientes que inician el tratamiento se aconseja la administración de los comprimidos en dosis bajas y como monoterapia, para prevenir posibles efectos colaterales, elevando lenta y progresivamente la dosis diaria hasta alcanzar la de mantenimiento necesaria.

Alcanzada la dosis de mantenimiento, puede administrarse la misma en toma única al acostarse. Cuando se requiera un tratamiento con varias tomas, administrar la mayor dosis al acostarse. El período de tiempo en que deben alcanzarse las dosis de mantenimiento oscila entre una a tres semanas de tratamiento.

BA NP23-2008 puede administrarse junto con otros antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos fármacos para una respuesta óptima. Al igual que otros agentes

antiepilépticos, el tratamiento con Clonazepam no debe suspenderse en forma abrupta sino que la dosis debe ser reducida gradualmente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Clonazepam, a otras benzodiacepinas, o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa.
Pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho; puede ser utilizado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo terapia apropiada.

Pacientes afectados de *miastenia gravis*.

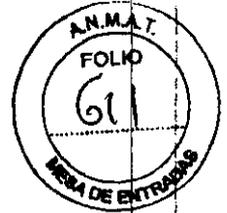
ADVERTENCIAS

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor: Dado que BA NP23-2008 produce una depresión del SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento sobre emprender ocupaciones de riesgo que requieran alerta mental, tal como operar máquinas o manejar vehículos. También se les debe advertir sobre el uso concomitante de alcohol u otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con BA NP23-2008 (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Comportamiento e ideación suicida: Los medicamentos antiepilépticos (MAE) incluyendo BA NP23-2008, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier MAE por cualquier indicación se deben monitorear en cuanto a la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio no habitual en el humor o comportamiento.

El análisis combinado de 199 estudios clínicos controlados con placebo (tratamiento único o adyuvante) de 11 MAE diferentes demostró que los pacientes aleatorizados a un MAE presentaron un riesgo de aproximadamente el doble (Riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa estimada de incidencia de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con MAE fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo.

5350



representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicación en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de la medicación sobre los suicidios.

El aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida con MAE se observó tan precozmente como una semana después de comenzar con el tratamiento con la medicación MAE y persistió durante la evaluación del tratamiento. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de ideación o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un aumento del riesgo con MAE de diferente mecanismo de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los MAE evaluados

Tabla 1.- Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con medicación con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con medicación / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales con medicación con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de ideación o pensamiento suicida fue mayor en los estudios clínicos con epilepsia que los estudios clínicos psiquiátricos o con otras indicaciones, pero la

diferencia absoluta de riesgo fue similar para la epilepsia y para las indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere la prescripción de **BA NP23-2008** o de cualquier otro MAE debe sopesar el riesgo de ideación o comportamiento suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y varias otras enfermedades para las cuales se prescriben MAE están asociadas por si mismas con morbilidad y mortalidad y con un aumento de riesgo de ideación o comportamiento suicida. En el caso de que surjan pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, la persona que lo indicó debe considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los MAE aumentan el riesgo de ideación o comportamiento suicida y se debe asesorar sobre la necesidad de estar alertas en cuanto a la emergencia o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier modificación inusual en el humor o comportamiento, o sobre la emergencia de pensamiento o comportamiento suicida o pensamientos de auto lesión. Los comportamientos inquietantes se deben informar de inmediato al médico.

Riesgo durante el embarazo: Los datos obtenidos de varias fuentes generan inquietudes sobre el uso de **BA NP23-2008** en el embarazo.

Hallazgos en animales: En tres estudios en los cuales se administró **BA NP23-2008** en forma oral a conejas embarazadas en dosis de 0,2; 1; 5 ó 10 mg/kg/día (dosis mínima aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y equivalente a la dosis máxima de 4 mg/día para alteración por pánico, sobre una base de mg/m²) durante el período de organogénesis, se observó un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, apertura de párpados, fusión del esternón y defectos en miembros) con una incidencia baja, sin relación con la dosis, en crías expuestas, en todos los grupos de dosis. Ocurrió una reducción en la ganancia de peso materno con dosis de 5 mg/kg/día o mayor y ocurrió una reducción de crecimiento embrionofetal en un estudio con dosis de 10 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos maternos o embrionofetales en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/kg/día o 40 mg/kg/día respectivamente (4 y 20 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteración convulsiva y 20 y 100

veces la dosis máxima de 4 mg/día para la alteración por pánico respectivamente sobre la base de mg/m²).

Consideraciones generales sobre anticonvulsivantes: Informes recientes sugieren una asociación entre el uso de medicación anticonvulsivante en mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos de nacimiento en niños nacidos de esas madres. Los datos son más extensos con respecto a la difenilhidantoína y al fenobarbital, pero estos son también los anticonvulsivantes más comúnmente prescritos; informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los medicamentos anticonvulsivantes conocidos.

En niños de mujeres tratadas con medicamentos para epilepsia, los informes que sugieren una incidencia elevada de defectos de nacimiento no pueden considerarse como adecuados para probar una causa definida y efecto relacionado. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de medicamentos en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej. factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma) pueda ser más importante que el tratamiento con la medicación en producir los defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres con medicación anticonvulsivante tienen bebés normales. Es importante notar que los medicamentos anticonvulsivantes no se deben discontinuar en pacientes en las cuales el medicamento se administró para prevenir convulsiones, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concurrente y potencialmente fatal para el embrión o feto en desarrollo. En casos individuales donde la severidad y la frecuencia de la alteración convulsiva es tal que el retiro de la medicación no implica una seria amenaza para la paciente, se puede considerar la discontinuación de la medicación antes y durante el embarazo; sin embargo, no se puede decir con ninguna seguridad que aún las convulsiones leves no impliquen algún peligro para el embrión o feto en desarrollo.

Consideraciones generales sobre las benzodiacepinas: En varios estudios se ha sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiacepinas.

También puede haber riesgos no teratogénicos asociados con el uso de benzodiacepinas durante el embarazo. Hubo informes de flacidez neonatal, dificultad respiratoria y de alimentación e hipotermia en niños nacidos de madres que recibieron

benzodiazepinas en el embarazo tardío. Además, los niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el embarazo tardío pueden presentar cierto riesgo de experimentar síntomas de privación durante el período postnatal.

Recomendaciones con respecto al uso de BA NP23-2008 en mujeres en edad fértil: En general, el uso de **BA NP23-2008** en mujeres en edad fértil y más específicamente durante un embarazo conocido, solamente se debe considerar cuando la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Las consideraciones específicas encaradas anteriormente con respecto al uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres en edad fértil se deben ponderar para tratar o asesorar a estas mujeres.

Debido a la experiencia con otras benzodiazepinas, **BA NP23-2008** se asume como capaz de causar un aumento del riesgo de alteraciones congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Debido a que el uso de estos medicamentos es raramente una cuestión de urgencia para el tratamiento de la alteración por pánico, su uso durante el primer trimestre se debe evitar casi siempre. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada al momento de la institución del tratamiento. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir el riesgo potencial para el feto. También se debe advertir a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o intentan quedar embarazadas, deben comunicarse con su médico sobre la conveniencia de discontinuar el medicamento.

Síntomas de privación: Ocurrieron síntomas de privación de tipo barbitúrico después de la discontinuación de las benzodiazepinas.

PRECAUCIONES

Empeoramiento de las convulsiones: Cuando se utiliza en pacientes en los cuales coexisten varios tipos diferentes de alteraciones convulsivas, **BA NP23-2008** 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 **BA NP23-2008** puede producir un estado de ausencia.

5350



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 BA NP23-2008.

Riesgo de privación abrupta: La abrupta privación de BA NP23-2008, particularmente en aquellos pacientes con tratamiento a largo plazo con altas dosis, puede precipitar un estado epiléptico. Por lo tanto, cuando se discontinúa BA NP23-2008, es esencial el retiro gradual. Mientras BA NP23-2008 es retirado gradualmente se puede indicar la sustitución simultánea con otro anticonvulsivante.

Antecedentes de farmacodependencia, abuso de drogas o alcoholismo: El uso de BA NP23-2008 en pacientes con antecedentes de drogadependencia, abuso de drogas o alcoholismo debe mantenerse bajo estrecha supervisión médica, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Uso en insuficiencia renal: Los metabolitos de BA NP23-2008 son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución con la administración del medicamento en pacientes con función renal alterada.

Hipersalivación: BA NP23-2008 puede producir un aumento en la salivación. Esto se debe considerar antes de administrar el medicamento en pacientes con dificultad para manejar las secreciones. Debido a esto y a la posibilidad de depresión respiratoria, BA NP23-2008 se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: No se efectuaron estudios de carcinogenicidad con Clonazepam.

Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el potencial genotóxico de Clonazepam.

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el cual se administró clonazepam en forma oral a ratas en dosis de 10 y 100 mg/kg/día (dosis baja aproximadamente 5 veces y 24 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y 4 mg/día para alteraciones por pánico, respectivamente, en base a mg/m²), hubo una disminución en el número de embarazos y de crías sobrevivientes hasta el destete.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría D (ver ADVERTENCIAS).

Trabajo de parto y parto: El efecto de **BA NP23-2008** sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos no se estudió en forma específica; sin embargo, se informaron complicaciones perinatales en niños nacidos de madres que estaban recibiendo benzodiazepinas en el embarazo tardío, incluyendo hallazgos sugestivos de exceso de exposición a benzodiazepinas o fenómenos de privación (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: Las madres que recibe **BA NP23-2008** no deben amamantar a sus bebés.

Uso pediátrico: Debido a la posibilidad de que los efectos adversos sobre el desarrollo físico o mental sean aparentes solamente después de varios años, es importante la consideración del riesgo-beneficio del uso a largo plazo de **BA NP23-2008** en pacientes pediátricos tratados por alteraciones convulsivas (ver INDICACIONES Y POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

No se estableció la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con trastornos de pánico.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos de **BA NP23-2008** no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa, comenzando habitualmente con la menor del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Debido a que el Clonazepam sufre un metabolismo hepático, es posible que la enfermedad hepática altere la eliminación de Clonazepam. Los metabolitos de **BA NP23-2008** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución en la administración del medicamento en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes mayores son más propensos a tener una disminución de la función hepática y/o renal, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser útil la evaluación de la función hepática y/o renal al momento de la selección de la misma.

Los fármacos sedantes pueden causar confusión y un exceso de sedación en los mayores; estos pacientes generalmente deben comenzar con dosis bajas de **BA NP23-2008** y ser observados cuidadosamente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de 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.

En un estudio en el cual se administró 2 mg de clonazepam en forma de comprimido oral de desintegración, con o sin propantelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos sobre el tracto gastrointestinal) a voluntarios sanos, el Área Bajo la Curva (ABC) de Clonazepam fue un 10% menor y la $C_{máx}$ de Clonazepam fue un 20% menor cuando el comprimido de desintegración oral se administró con propantelina, en comparación con cuando se administró solo.

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 de 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, deben utilizarse 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 no barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiacinas, clase tioxantenos y butirofenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepressivos tricíclicos, y por otros medicamentos anticonvulsivantes.

REACCIONES ADVERSAS:

Las experiencias adversas con **BA NP19-20-21-22-2008** se suministran en forma separada en pacientes con alteraciones convulsivas y con trastorno de pánico.

Alteraciones convulsivas:

Los efectos colaterales de **BA NP19-20-21-22-2008** que ocurren con mayor frecuencia se refieren a la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de convulsiones demostró que ocurrió somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos pueden disminuir con el tiempo. Trastornos del comportamiento se observaron en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, listados por sistema, son:

Neurológicos: movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadocoquinesia, aspecto de "mirada vidriosa", cefaleas, hemiparesia, hipotonía, nistagmus, depresión respiratoria, habla distorsionada, temblor, vértigo.

Psiquiátricos: Confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (es posible que los efectos sobre el comportamiento ocurran en pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas). Se observaron las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Respiratorios: Congestión torácica, rinorrea, falta de aire, hipersecreción en vía respiratoria superior.

Cardiovascular: Palpitaciones

Dermatológicas: Caída del cabello, hirsutismo, erupción en piel, edema de tobillos y facial.

Gastrointestinales: Anorexia, lengua saburral, constipación, diarrea, sequedad de boca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, náuseas, dolor de encías.

Genitourinarias: Disuria, enuresis, nocturia, retención urinaria.

Músculo esqueléticas: debilidad muscular, dolores.

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

Hematopoyéticos: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Hepáticos: Hepatomegalia, aumento transitorio de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina.

Trastorno de pánico:

La frecuencia establecida de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

Hallazgos adversos observados en el corto plazo en estudios sobre tratamiento de trastorno de pánico, controlados con placebo:

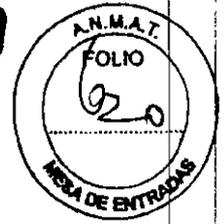
Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento: en general la incidencia de discontinuación debido a eventos adversos fue del 17% con clonazepam en comparación con el 9% con placebo en los datos combinados de dos estudios de 6 y 9 semanas. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y un índice de abandono de dos o más veces para clonazepam que para placebo, incluyeron los siguientes:

Tabla 2 Eventos Adversos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con discontinuación del tratamiento

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareos	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Reducción de la capacidad intelectual	1%	0%

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 1% o más entre los pacientes tratados con Clonazepam: La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentual más próximo, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que

5350



ocurrieron durante el tratamiento agudo del trastorno de pánico, obtenidos de la combinación de dos estudios de 6 y 9 semanas. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con Clonazepam (dosis variando entre 0,5 y 4 mg/día) y para los cuales la incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La persona que prescribe deben ser consciente de que los números de la Tabla 3 no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucran diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, los números citados, si suministran 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 3. Incidencia de Eventos Adversos emergentes del tratamiento en los estudios clínicos de 6 y 9 semanas controlados con placebo*

Evento Adverso por sistema corporal	Dosis diaria máxima de Clonazepam				Todos los grupos con Clonazepam 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
Psiquiátricas						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Alteración 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

5350



Dosis diaria máxima de Clonazepam						
Evento Adverso por sistema corporal	<1 mg n=96 %	1-<2 mg n=129 %	2-<3 mg n=113 %	≥ 3 mg n=235 %	Todos los grupos con Clonazepam n=574 %	Placebo n=294 %
Confusión	0	3	3	1	1	0
Sistema respiratorio						
Infección de tracto respiratorio superior†	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
Cuerpo entero						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
Músculo esquelético						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Alteraciones Inmunológicas						
Influenza	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Aumento de la frecuencia miccional	1	2	2	1	1	0
Infección del tracto urinario †	0	0	2	2	1	0
Trastornos visuales						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Sistema reproductor ‡						
Femenino						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Masculino						
Eyacuación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos informados al menos por 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 ≤0,10.

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

Eventos adversos comúnmente observados:

Tabla 4 Incidencia de Eventos Adversos comúnmente observados* en tratamiento agudo en estudios combinados de 6 y 9 semanas

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Alteración de la coordinación	6%	0%
Ataxia	5%	0%

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

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento: en la combinación de los dos estudios a corto plazo controlados con placebo, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos estudios, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron como causantes de discontinuación en el 4% de los pacientes tratados con Clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Aunque estos hallazgos son notables, los datos de la escala de calificación de la depresión de Hamilton (HAM-D) recolectados en estos estudios revelaron una mayor declinación en el puntaje HAM-D en el grupo tratado con Clonazepam que en el grupo tratado con placebo, sugiriendo que los pacientes tratados con Clonazepam no experimentaban empeoramiento ni emergencia de depresión clínica.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación anterior a la comercialización de Clonazepam en el trastorno de pánico: Los eventos son categorizados por sistema corporal y listados en orden de frecuencia decreciente. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, definido como ocurrencia en 1/100 a 1/1000 pacientes.

Cuerpo entero: aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbital, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada.

Alteraciones cardiovasculares: dolor de pecho, hipotensión postural, palpitaciones.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesias, embriaguez, sensación de enuresis, paresia, temblor, ardor en piel, caída, aturdimiento, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua torpe, contracturas.

Alteraciones del sistema gastrointestinal: molestia abdominal, inflamación gastrointestinal, molestia en estómago, dolor de dientes, flatulencia, pirosis, aumento de salivación, alteración en dientes, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, dolor pelviano, dispepsia, hemorroides.

Alteraciones de la audición y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oídos, cinetosis.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: sed, gota.

Alteraciones del sistema músculoesquelético: dolor de espaldas, fractura traumática, esguince y torceduras, dolor en piernas, dolor de nuca, calambres musculares, calambres en piernas, dolor en tobillos, dolor en hombros, tendinitis, artralgia, hipertonía, lumbalgia, dolor en pies, dolor mandibular, dolor en rodillas, edema de rodillas.

Alteraciones de las plaquetas, sangrado y coagulación: sangrado en piel.

Alteraciones psiquiátricas: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de reacción, reacción agresiva, apatía, falta de atención, excitación, enojo, hambre anormal, ilusiones, pesadillas, alteraciones del sueño, ideación suicida, bostezos.

Alteraciones reproductivas, mujeres: dolor en mamas, irregularidad menstrual.

Alteraciones reproductivas, hombres: disminución de la eyaculación.

Alteraciones inmunológicas: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, infección por mononucleosis, moniliasis.

Alteraciones del sistema respiratorio: estornudos excesivos, ataque de asma, disnea, sangrado nasal, neumonía, pleuresía.

Alteraciones en la piel y anexos: erupción acneica, alopecia, xerodermia, dermatitis de contacto, tuforadas, prurito, reacción pustular, ardor en piel, alteración en la piel.

Alteraciones de los sentidos: pérdida del gusto.



5350



Alteraciones del sistema urinario: disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, disfunción vesical, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.

Alteraciones vasculares: tromboflebitis de miembros inferiores.

Alteraciones de la visión: irritación ocular, alteración visual, diplopía, fasciculación ocular, orzuelo, defecto del campo visual, xeroftalmia.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis o intoxicación, la sintomatología clínica varía entre un paciente y otro, de acuerdo con la edad, la respuesta al fármaco y el peso corporal. Estas manifestaciones pueden oscilar entre un cansancio leve asociado a cefalea hasta un severo cuadro de ataxia, somnolencia, estupor, depresión respiratoria, colapso circulatorio y finalmente coma.

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.

No está indicado el uso del antagonista benzodiazepínico flumazenil en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en tales casos puede provocar convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACION: Envase conteniendo 10, 15, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25°C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP23-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
BARRIALE ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
M.B. 11.892


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. HRYCIUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
M.B. 11.892



5350



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ECHEVERRÍA
FARMACÉUTICA
M.D. 11.11.11


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NEREIDA M. HICCIUK
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11. 832



5350

**BA NP18-2008****Clonazepam***1 ml = 25 gotas = 2,5 mg***FORMA FARMACÉUTICA:** Solución oral - Gotas**Industria Argentina****CONDICIÓN DE EXPENDIO:** Expendio Bajo Receta Archivada Psi IV**FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:*****Cada 100 ml de Solución Oral - Gotas contiene:***

Clonazepam 250,00 mg

Excipientes:

Sacarina Sódica 480,00 mg

Esencia de Cereza 1250,00 mg

Ácido Acético c.s.p. pH 3,5- 5,0

Propilenglicol c.s.p. 100,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Derivado benzodiazepínico con propiedades anticonvulsivantes y ansiolíticas.

INDICACIONES

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

Monoterapia o adyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox Gastaut (variante del petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**Acción Farmacológica**

La experimentación en animales y estudios electroencefalográficos en el hombre, han mostrado que el Clonazepam produce inhibición del foco epileptógeno cortical y subcortical impidiendo la generalización de la actividad convulsivante.

El fármaco potencializa el efecto inhibitor presináptico y postsináptico del ácido gamma-aminobutírico en el Sistema Nervioso Central (SNC). De este modo, se atenúa



5350



la excitación excesiva mediante retroacciones negativas, sin que sean afectadas otras actividades neuronales fisiológicas.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración por vía oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. Su biodisponibilidad es del 90% promedio.

En la mayoría de los casos, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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 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 en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos de un 0,5% se elimina por orina en forma de Clonazepam inmodificado.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada ml (= 25 gotas) contiene 2,5 mg de Clonazepam.

La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

5350



Dosificación en cuadros de pánico y/o agorafobia.

Adultos con dificultad para la dosificación de comprimidos

Dosis inicial: 0,25 mg, dos veces por día. De ser necesario, la dosis puede incrementarse al cabo de 3 días, a 1 mg/día, repartido en dos tomas.

Según la bibliografía, esta dosis de 1 mg/día es la que produce el efecto terapéutico óptimo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algunos enfermos pueden requerirse dosis mayores. En estos casos, pueden realizarse cada tres días, incrementos de 0,125 a 0,250 mg dos veces por día, hasta alcanzar la dosis que controle el cuadro, hasta que los efectos adversos impidan un mayor aumento o hasta llegar a la dosis máxima de 4 mg/día.

Niños: Hasta el presente, no existen suficientes estudios sobre la eficacia del producto en pacientes menores de 18 años con estos cuadros patológicos.

Dosificación en cuadros epilépticos

Niños mayores de 10 años (o más de 30 kg de peso) y adultos con dificultad para la deglución de comprimidos.

Dosis inicial: 1,5 mg/día divididos en tres tomas. De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta lograr el control de las convulsiones o hasta que los efectos secundarios impidan seguir con el incremento.

Dosis de mantenimiento: Debe ser individualizada para cada paciente, de acuerdo a la respuesta obtenida.

Dosis máxima: 20 mg por día.

Lactantes y niños de 1 - 10 años (o hasta 30 kg de peso)

Dosis habitual: 0,1 a 0,2 mg/kg/día. Cuando sea posible la dosis diaria debe ser dividida en tres tomas. Si las tomas no resultaran iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de dormir.

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,25 a 0,50 mg cada 3 días hasta lograr el control de las convulsiones, hasta que los efectos adversos impidan mayor incremento, o hasta alcanzar la dosis considerada máxima de mantenimiento.


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. BALLEVERRÍA
FARMACEUTICA
No. 11.742


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. ANYCHUK
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACEUTICA
No. 11.932



1334



Modo de Administración

En pacientes que inician el tratamiento se aconseja la administración de **BA NP18-2008** a dosis bajas y como monoterapia; para prevenir posibles efectos colaterales, elevando lenta y progresivamente la dosis diaria hasta alcanzar la de mantenimiento necesaria.

Alcanzada la dosis de mantenimiento, puede administrarse la misma en toma única al acostarse. Cuando se requiera un tratamiento con varias tomas, administrar la mayor dosis al acostarse. El período de tiempo en que deben alcanzarse las dosis de mantenimiento oscila entre una a tres semanas de tratamiento.

Para un fácil ajuste de la dosis a los requerimientos posológicos se recomienda utilizar las gotas en lactantes y niños pequeños y los comprimidos en niños mayores y adultos.

BA NP18-2008 puede administrarse junto con otros antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos fármacos para una respuesta óptima. Al igual que otros agentes antiepilépticos, el tratamiento con Clonazepam no debe suspenderse en forma abrupta, sino que la dosis debe ser reducida gradualmente.

Las gotas no deben ser colocadas directamente en la boca. Deben ser diluidas previamente con agua o jugo de frutas en una cuchara y administradas con la misma.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Clonazepam, a otras benzodiazepinas, o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa.

Pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho; puede ser utilizado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo terapia apropiada.

Pacientes afectados de *miastenia gravis*.

ADVERTENCIAS

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor: Dado que **BA NP18-2008** produce una depresión del SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento sobre emprender ocupaciones de riesgo que requieran alerta mental, tal como operar máquinas o manejar vehículos. También se les debe advertir sobre el uso concomitante de alcohol u otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con **BA NP18-2008** (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Comportamiento e ideación suicida: Los medicamentos antiepilépticos (MAE) incluyendo **BA NP18-2008**, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento

suicida en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier MAE por cualquier indicación se deben monitorear en cuanto a la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio no habitual en el humor o comportamiento.

El análisis combinado de 199 estudios clínicos controlados con placebo (tratamiento único o adyuvante) de 11 MAE diferentes demostró que los pacientes aleatorizados a un MAE presentaron un riesgo de aproximadamente el doble (Riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa estimada de incidencia de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con MAE fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicación en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de la medicación sobre los suicidios.

El aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida con MAE se observó tan precozmente como una semana después de comenzar con el tratamiento con la medicación MAE y persistió durante la evaluación del tratamiento. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de ideación o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un aumento del riesgo con MAE de diferente mecanismo de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los MAE evaluados



5350



Tabla 1.- Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con medicación con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con medicación / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales con medicación con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de ideación o pensamiento suicida fue mayor en los estudios clínicos con epilepsia que los estudios clínicos psiquiátricos o con otras indicaciones, pero la diferencia absoluta de riesgo fue similar para la epilepsia y para las indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere la prescripción de **BA NP18-2008** o de cualquier otro MAE debe sopesar el riesgo de ideación o comportamiento suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y varias otras enfermedades para las cuales se prescriben MAE están asociadas por si mismas con morbilidad y mortalidad y con un aumento de riesgo de ideación o comportamiento suicida. En el caso de que surjan pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, la persona que lo indicó debe considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los MAE aumentan el riesgo de ideación o comportamiento suicida y se debe asesorar sobre la necesidad de estar alertas en cuanto a la emergencia o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier modificación inusual en el humor o comportamiento, o sobre la emergencia de pensamiento o comportamiento suicida o pensamientos de auto lesión. Los comportamientos inquietantes se deben informar de inmediato al médico.

5350



Riesgo durante el embarazo: Los datos obtenidos de varias fuentes generan inquietud sobre el uso de **BA NP18-2008** en el embarazo.

Hallazgos en animales: En tres estudios en los cuales se administró **BA NP18-2008** en forma oral a conejas embarazadas en dosis de 0,2; 1; 5 ó 10 mg/kg/día (dosis mínima aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y equivalente a la dosis máxima de 4 mg/día para alteración por pánico, sobre una base de mg/m²) durante el período de organogénesis, se observó un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, apertura de párpados, fusión del esternón y defectos en miembros) con una incidencia baja, sin relación con la dosis, en crías expuestas, en todos los grupos de dosis. Ocurrió una reducción en la ganancia de peso materno con dosis de 5 mg/kg/día o mayor y ocurrió una reducción de crecimiento embriofetal en un estudio con dosis de 10 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos maternos o embriofetales en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/kg/día o 40 mg/kg/día respectivamente (4 y 20 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteración convulsiva y 20 y 100 veces la dosis máxima de 4 mg/día para la alteración por pánico respectivamente sobre la base de mg/m²).

Consideraciones generales sobre anticonvulsivantes: Informes recientes sugieren una asociación entre el uso de medicación anticonvulsivante en mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos de nacimiento en niños nacidos de esas madres. Los datos son más extensos con respecto a la difenilhidantoína y al fenobarbital, pero estos son también los anticonvulsivantes más comúnmente prescritos; informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los medicamentos anticonvulsivantes conocidos.

En niños de mujeres tratadas con medicamentos para epilepsia, los informes que sugieren una incidencia elevada de defectos de nacimiento no pueden considerarse como adecuados para probar una causa definida y efecto relacionado. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de medicamentos en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej. factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma) pueda ser más importante que el tratamiento con la medicación en producir los defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres con medicación

anticonvulsivante tienen bebés normales. Es importante notar que los medicamentos anticonvulsivantes no se deben discontinuar en pacientes en las cuales el medicamento se administró para prevenir convulsiones, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concurrente y potencialmente fatal para el embrión o feto en desarrollo. En casos individuales donde la severidad y la frecuencia de la alteración convulsiva es tal que el retiro de la medicación no implica una seria amenaza para la paciente, se puede considerar la discontinuación de la medicación antes y durante el embarazo; sin embargo, no se puede decir con ninguna seguridad que aún las convulsiones leves no impliquen algún peligro para el embrión o feto en desarrollo.

Consideraciones generales sobre las benzodiazepinas: En varios estudios se ha sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas.

También puede haber riesgos no teratogénicos asociados con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo. Hubo informes de flacidez neonatal, dificultad respiratoria y de alimentación e hipotermia en niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el embarazo tardío. Además, los niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el embarazo tardío pueden presentar cierto riesgo de experimentar síntomas de privación durante el período postnatal.

Recomendaciones con respecto al uso de BA NP18-2008 en mujeres en edad fértil: En general, el uso de BA NP18-2008 en mujeres en edad fértil y más específicamente durante un embarazo conocido, solamente se debe considerar cuando la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Las consideraciones específicas encaradas anteriormente con respecto al uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres en edad fértil se deben ponderar para tratar o asesorar a estas mujeres.

Debido a la experiencia con otras benzodiazepinas, BA NP18-2008 se asume como capaz de causar un aumento del riesgo de alteraciones congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Debido a que el uso de estos medicamentos es raramente una cuestión de urgencia para el tratamiento de la alteración por pánico, su uso durante el primer trimestre se debe evitar casi siempre. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada al momento de la institución del tratamiento. Si este medicamento se utiliza durante el



embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir el riesgo potencial para el feto. También se debe advertir a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o intentan quedar embarazadas, deben comunicarse con su médico sobre la conveniencia de discontinuar el medicamento.

Síntomas de privación: Ocurrieron síntomas de privación de tipo barbitúrico después de la discontinuación de las benzodiazepinas.

PRECAUCIONES

Empeoramiento de las convulsiones: Cuando se utiliza en pacientes en los cuales coexisten varios tipos diferentes de alteraciones convulsivas, **BA NP18-2008** 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 **BA NP18-2008** 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 **BA NP18-2008**.

Riesgo de privación abrupta: La abrupta privación de **BA NP18-2008**, particularmente en aquellos pacientes con tratamiento a largo plazo con altas dosis, puede precipitar un estado epiléptico. Por lo tanto, cuando se discontinúa **BA NP18-2008**, es esencial el retiro gradual. Mientras **BA NP18-2008** es retirado gradualmente, se puede indicar la sustitución simultánea con otro anticonvulsivante.

Antecedentes de farmacodependencia, abuso de drogas o alcoholismo: El uso de **BA NP18-2008** en pacientes con antecedentes de drogadependencia, abuso de drogas o alcoholismo debe mantenerse bajo estrecha supervisión médica, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Uso en insuficiencia renal: Los metabolitos de **BA NP18-2008** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución con la administración del medicamento en pacientes con función renal alterada.

Hipersalivación: **BA NP18-2008** puede producir un aumento en la salivación. Esto se debe considerar antes de administrar el medicamento en pacientes con dificultad para



5350



manejar las secreciones. Debido a esto y a la posibilidad de depresión respiratoria, **BA NP18-2008** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: No se efectuaron estudios de carcinogenicidad con Clonazepam.

Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el potencial genotóxico de Clonazepam.

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el cual se administró clonazepam en forma oral a ratas en dosis de 10 y 100 mg/kg/día (dosis baja aproximadamente 5 veces y 24 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y 4 mg/día para alteraciones por pánico, respectivamente, en base a mg/m²), hubo una disminución en el número de embarazos y de crías sobrevivientes hasta el destete.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría D (ver ADVERTENCIAS).

Trabajo de parto y parto: El efecto de **BA NP18-2008** sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos no se estudió en forma específica; sin embargo, se informaron complicaciones perinatales en niños nacidos de madres que estaban recibiendo benzodiazepinas en el embarazo tardío, incluyendo hallazgos sugestivos de exceso de exposición a benzodiazepinas o fenómenos de privación (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: Las madres que recibe **BA NP18-2008** no deben amamantar a sus bebés.

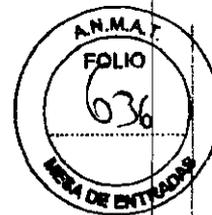
Uso pediátrico: Debido a la posibilidad de que los efectos adversos sobre el desarrollo físico o mental sean aparentes solamente después de varios años, es importante la consideración del riesgo-beneficio del uso a largo plazo de **BA NP18-2008** en pacientes pediátricos tratados por alteraciones convulsivas (ver INDICACIONES Y POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

No se estableció la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con trastornos de pánico.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos de **BA NP18-2008** no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó



575



diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa, comenzando habitualmente con la menor del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Debido a que el Clonazepam sufre un metabolismo hepático, es posible que la enfermedad hepática altere la eliminación de Clonazepam. Los metabolitos de **BA NP18-2008** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución en la administración del medicamento en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes mayores son más propensos a tener una disminución de la función hepática y/o renal, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser útil la evaluación de la función hepática y/o renal al momento de la selección de la misma.

Los fármacos sedantes pueden causar confusión y un exceso de sedación en los mayores; estos pacientes generalmente deben comenzar con dosis bajas de **BA NP18-2008** y ser observados cuidadosamente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de 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.

En un estudio en el cual se administró 2 mg de clonazepam en forma de comprimido oral de desintegración, con o sin propantelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos sobre el tracto gastrointestinal) a voluntarios sanos, el Área Bajo la Curva (ABC) de Clonazepam fue un 10% menor y la $C_{máx}$ de Clonazepam fue un 20% menor cuando el comprimido de desintegración oral se administró con propantelina, en comparación con cuando se administró solo.

La fluoxetina no afecta la farmacocinética del Clonazepam. Los inductores del citocromo P-450 tal como la fenitoína, carbamazepina y el fenobarbital, inducen el

5350



metabolismo del Clonazepam, causando una disminución de aproximadamente el 30% en los niveles plasmáticos de Clonazepam. Aunque no se efectuaron estudios clínicos, en vista a la actividad del citocromo P-450 de la familia 3A en el metabolismo de 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 benzodiacepinas puede ser potenciada por el alcohol, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiacinas, clase tioxantenos y butirofenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminooxidasa y antidepressivos tricíclicos, y por otros medicamentos anticonvulsivantes.

REACCIONES ADVERSAS

Las experiencias adversas con **BA NP19-20-21-22-2008** se suministran en forma separada en pacientes con alteraciones convulsivas y con trastorno de pánico.

Alteraciones convulsivas:

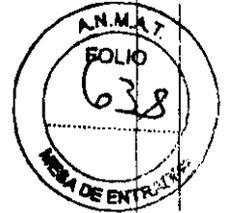
Los efectos colaterales de **BA NP19-20-21-22-2008** que ocurren con mayor frecuencia se refieren a la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de convulsiones demostró que ocurrió somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos pueden disminuir con el tiempo. Trastornos del comportamiento se observaron en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, listados por sistema, son:

Neurológicos: movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadocoquinesia, aspecto de "mirada vidriosa", cefaleas, hemiparesia, hipotonía, nistagmus, depresión respiratoria, habla distorsionada, temblor, vértigo.

Psiquiátricos: Confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (es posible que los efectos sobre el comportamiento ocurran en pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas). Se observaron las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Respiratorios: Congestión torácica, rinorrea, falta de aire, hipersecreción en vía respiratoria superior.

5350



Cardiovascular: Palpitaciones

Dermatológicas: Caída del cabello, hirsutismo, erupción en piel, edema de tobillos y facial.

Gastrointestinales: Anorexia, lengua saburral, constipación, diarrea, sequedad de boca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, náuseas, dolor de encías.

Genitourinarias: Disuria, enuresis, nocturia, retención urinaria.

Músculo esqueléticas: debilidad muscular, dolores.

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

Hematopoyéticos: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Hepáticos: Hepatomegalia, aumento transitorio de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina.

Trastorno de pánico:

La frecuencia establecida de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

Hallazgos adversos observados en el corto plazo en estudios sobre tratamiento de trastorno de pánico, controlados con placebo:

Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento: en general, la incidencia de discontinuación debido a eventos adversos fue del 17% con clonazepam en comparación con el 9% con placebo en los datos combinados de dos estudios de 6 y 9 semanas. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y un índice de abandono de dos o más veces para clonazepam que para placebo, incluyeron los siguientes:


LABORATORIOS BAGO S.A.
PALMA F. SERRAVERRIA
FARMACEUTICA
Ma-11040


LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. GARCIA
CO-DIRECTORA GENERAL
FARMACEUTICA
Ma-11040



1730



Tabla 2 Eventos Adversos más comunes (≥1%) asociados con discontinuación del tratamiento

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareos	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Reducción de la capacidad intelectual	1%	0%

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 1% o más entre los pacientes tratados con Clonazepam: La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentual más próximo, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo del trastorno de pánico, obtenidos de la combinación de dos estudios de 6 y 9 semanas. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con Clonazepam (dosis variando entre 0,5 y 4 mg/día) y para los cuales la incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La persona que prescribe deben ser consciente de que los números de la Tabla 3 no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucran diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, los números citados, si suministran 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.


LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA F. ESCOBERRÍA
FARMACÉUTICA
MEX-11-832

~~LABORATORIOS BAGO S.A.
NORMA MANUFACTURERA
CORRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
MEX-11-832~~

Tabla 3. Incidencia de Eventos Adversos emergentes del tratamiento en los estudios clínicos de 6 y 9 semanas controlados con placebo*

Evento Adverso por sistema corporal	Dosis diaria máxima de Clonazepam				Todos los grupos con Clonazepam 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
Psiquiátricas						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Alteración 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	3	3	1	1	0
Sistema respiratorio						
Infección de tracto respiratorio superior†	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
Cuerpo entero						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
Músculo esquelético						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Alteraciones inmunológicas						
Influenza	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Aumento de la frecuencia	1	2	2	1	1	0

Dosis diaria máxima de Clonazepam						
Evento Adverso por sistema corporal	<1 mg n=96 %	1-<2 mg n=129 %	2-<3 mg n=113 %	≥ 3 mg n=235 %	Todos los grupos con Clonazepam n=574 %	Placebo n=294 %
miccional						
Infección del tracto urinario †	0	0	2	2	1	0
Trastornos visuales						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Sistema reproductor ‡						
Femenino						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Masculino						
Eyaculación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos informados al menos por 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 hombres y 334 (Clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

Eventos adversos comúnmente observados:

Tabla 4 Incidencia de Eventos Adversos comúnmente observados* en tratamiento agudo en estudios combinados de 6 y 9 semanas

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Alteración de la coordinación	6%	0%
Ataxia	5%	0%

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

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento: en la combinación de los dos estudios a corto plazo controlados con placebo, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos estudios, los eventos

adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron como causantes de discontinuación en el 4% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Aunque estos hallazgos son notables, los datos de la escala de calificación de la depresión de hamilton (ham-d) recolectados en estos estudios revelaron una mayor declinación en el puntaje ham-d en el grupo tratado con clonazepam que en el grupo tratado con placebo, sugiriendo que los pacientes tratados con clonazepam no experimentaban empeoramiento ni emergencia de depresión clínica.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación anterior a la comercialización de Clonazepam en el trastorno de pánico: Los eventos son categorizados por sistema corporal y listados en orden de frecuencia decreciente. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, definido como ocurrencia en 1/100 a 1/1000 pacientes.

Cuerpo entero: aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbital, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada.

Alteraciones cardiovasculares: dolor de pecho, hipotensión postural, palpitaciones.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesias, embriaguez, sensación de enuresis, paresia, temblor, ardor en piel, caída, aturdimiento, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua torpe, contracturas.

Alteraciones del sistema gastrointestinal: molestia abdominal, inflamación gastrointestinal, molestia en estómago, dolor de dientes, flatulencia, pirosis, aumento de salivación, alteración en dientes, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, dolor pelviano, dispepsia, hemorroides.

Alteraciones de la audición y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oídos, cinetosis.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: sed, gota.

Alteraciones del sistema músculoesquelético: dolor de espaldas, fractura traumática, esguince y torceduras, dolor en piernas, dolor de nuca, calambres musculares, calambres en piernas, dolor en tobillos, dolor en hombros, tendinitis, artralgia, hipertonia, lumbalgia, dolor en pies, dolor mandibular, dolor en rodillas, edema de rodillas.

Alteraciones de las plaquetas, sangrado y coagulación: sangrado en piel.



5350



Alteraciones psiquiátricas: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de reacción, reacción agresiva, apatía, falta de atención, excitación, enojo, hambre anormal, ilusiones, pesadillas, alteraciones del sueño, ideación suicida, bostezos.

Alteraciones reproductivas, mujeres: dolor en mamas, irregularidad menstrual.

Alteraciones reproductivas, hombres: disminución de la eyaculación.

Alteraciones inmunológicas: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, infección por mononucleosis, moniliasis.

Alteraciones del sistema respiratorio: estornudos excesivos, ataque de asma, disnea, sangrado nasal, neumonía, pleuresía.

Alteraciones en la piel y anexos: erupción acnéica, alopecia, xerodermia, dermatitis de contacto, tuforadas, prurito, reacción pustular, ardor en piel, alteración en la piel.

Alteraciones de los sentidos: pérdida del gusto.

Alteraciones del sistema urinario: disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, disfunción vesical, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.

Alteraciones vasculares: tromboflebitis de miembros inferiores.

Alteraciones de la visión: irritación ocular, alteración visual, diplopía, fasciculación ocular, orzuelo, defecto del campo visual, xeroftalmia.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis o intoxicación, la sintomatología clínica varía entre un paciente y otro, de acuerdo con la edad, la respuesta al fármaco y el peso corporal. Estas manifestaciones pueden oscilar entre un cansancio leve asociado a cefalea hasta un severo cuadro de ataxia, somnolencia, estupor, depresión respiratoria, colapso circulatorio y finalmente coma.

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.


LABORATORIOS BAGO S.A.
PAULA E. ELVEVERRIA
FARMACÓLOGA
Ma. 11.742


LABORATORIOS BAGO S.A.
NADINA M. HINGIU
COORDINADORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832



3330



No está indicado el uso del antagonista benzodiazepínico flumazenil en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en tales casos puede provocar convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN: Envases conteniendo 20 ml.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25°C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP18-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"

~~LABORATORIOS BAGÓ S.A.
NADINA M. H. Y...
CO-DIRECTORA...
FARMACÉUTICA
Ma. 11.832~~


LABORATORIOS BAGÓ S.A. 19
FARMACÉUTICA
Ma. 11.742



5350



BA NP19-2008

BA NP20-2008

BA NP21-2008

BA NP22-2008

Clonazepam

FORMA FARMACÉUTICA: Comprimidos

Industria Argentina

CONDICIÓN DE EXPENDIO: EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA. PSI IV

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

➤ **BA NP19-2008 Comprimidos**

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,25 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 37,50 mg

Povidona 2,90 mg

Docusato Sódico 0,10 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 1,50 mg

Rojo 30 Óxido Férrico 0,175 mg

Estearato de Magnesio 0,75 mg

Lactosa c.s.p. 75,00 mg

➤ **BA NP20-2008 Comprimidos**

Cada comprimido contiene:

Clonazepam 0,50 mg

Excipientes:

Celulosa Microcristalina 75,00 mg

Povidona 5,80 mg

Docusato Sódico 0,20 mg

Carboximetilcelulosa Reticulada 3,00 mg

5350



Rojo 30 Óxido Férrico	0,35 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg
Lactosa c.s.p.	150,00 mg

➤ **BA NP21-2008 Comprimidos**

Cada comprimido contiene:

Clonazepam	1,00 mg
------------------	---------

Excipientes:

Celulosa Microcristalina	75,00 mg
Povidona	5,80 mg
Docusato Sódico	0,40 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	3,00 mg
Estearato de Magnesio	1,50 mg
Lactosa c.s.p.	150,00 mg

➤ **BA NP22-2008 Comprimidos**

Cada comprimido flexidoso contiene:

Clonazepam	2,00 mg
------------------	---------

Excipientes:

Celulosa Microcristalina	150,00 mg
Povidona	11,60 mg
Docusato Sódico	0,80 mg
Carboximetilcelulosa Reticulada	6,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg
Lactosa c.s.p.	300,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Derivado benzodiazepínico con propiedades anticonvulsivantes y ansiolíticas.

INDICACIONES

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

Monoterapia o adyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox Gastaut (variante del petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica

La experimentación en animales y estudios electroencefalográficos en el hombre, han mostrado que el Clonazepam produce inhibición del foco epileptógeno cortical y subcortical impidiendo la generalización de la actividad convulsivante.

El fármaco potencializa el efecto inhibitor presináptico y postsináptico del ácido gamma-aminobutírico en el Sistema Nervioso Central (SNC). De este modo, se atenúa la excitación excesiva mediante retroacciones negativas, sin que sean afectadas otras actividades neuronales fisiológicas.

Farmacocinética

Absorción: Luego de la administración por vía oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. Su biodisponibilidad es del 90 % promedio.

En la mayoría de los casos, las concentraciones máximas ($C_{máx}$) 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 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 en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos de un 0,5% se elimina por orina en forma de Clonazepam inmodificado.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Dosificación en cuadros de pánico y/o agorafobia.

Adultos

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

De ser necesario, la dosis puede incrementarse al cabo de 3 días, a 1 mg/día, repartido en dos tomas.

Según la bibliografía, esta dosis de 1 mg/día es la que produce el efecto terapéutico óptimo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algunos enfermos pueden requerirse dosis mayores. En estos casos, pueden realizarse cada tres días incrementos de 0,125 a 0,250 mg dos veces por día, hasta alcanzar la dosis que controle el cuadro, hasta que los efectos adversos impidan un mayor aumento o hasta llegar a la dosis máxima de 4 mg/día.

Niños: Hasta el presente, no existen suficientes estudios sobre la eficacia del producto en pacientes menores de 18 años con estos cuadros patológicos.

Dosificación en cuadros epilépticos

Adultos y niños mayores de 10 años (o más de 30 kg de peso)

Dosis inicial: 1,5 mg/día divididos en tres tomas.

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta lograr el control de las convulsiones o hasta que los efectos secundarios impidan seguir con el incremento.

Dosis de mantenimiento: Debe ser individualizada para cada paciente, de acuerdo a la respuesta obtenida.

Dosis máxima: 20 mg por día.

Modo de Administración

En pacientes que inician el tratamiento se aconseja la administración de **BA NP19-20-21-22-2008** a dosis bajas y como monoterapia; para prevenir posibles efectos colaterales, elevando lenta y progresivamente la dosis diaria hasta alcanzar la de mantenimiento necesaria.

Alcanzada la dosis de mantenimiento, puede administrarse la misma en toma única al acostarse. Cuando se requiera un tratamiento con varias tomas, administrar la mayor dosis al acostarse. El período de tiempo en que deben alcanzarse las dosis de mantenimiento oscila entre una a tres semanas de tratamiento.

BA NP19-20-21-22-2008 puede administrarse junto con otros antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos fármacos para una respuesta óptima. Al igual que otros agentes antiepilépticos, el tratamiento con Clonazepam no debe suspenderse en forma abrupta, sino que la dosis debe ser reducida gradualmente.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al Clonazepam, a otras benzodiazepinas, o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa.

Pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho; puede ser utilizado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo terapia apropiada.

Pacientes afectados de *miastenia gravis*.

ADVERTENCIAS

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor: Dado que **BA NP19-20-21-22-2008** produce una depresión del SNC, se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento sobre emprender ocupaciones de riesgo que requieran alerta mental, tal como operar máquinas o manejar vehículos. También se les debe advertir sobre el uso concomitante de alcohol u otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con **BA NP19-20-21-22-2008** (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Comportamiento e ideación suicida: Los medicamentos antiepilépticos (MAE) incluyendo **BA NP19-20-21-22-2008**, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier MAE por cualquier indicación se

deben monitorear en cuanto a la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio no habitual en el humor o comportamiento.

El análisis combinado de 199 estudios clínicos controlados con placebo (tratamiento único o adyuvante) de 11 MAE diferentes demostró que los pacientes aleatorizados a un MAE presentaron un riesgo de aproximadamente el doble (Riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa estimada de incidencia de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con MAE fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicación en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de la medicación sobre los suicidios.

El aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida con MAE se observó tan precozmente como una semana después de comenzar con el tratamiento con la medicación MAE y persistió durante la evaluación del tratamiento. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de ideación o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un aumento del riesgo con MAE de diferente mecanismo de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los MAE evaluados.

Tabla 1.- Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con medicación con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes con medicación / Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes adicionales con medicación con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de ideación o pensamiento suicida fue mayor en los estudios clínicos con epilepsia que los estudios clínicos psiquiátricos o con otras indicaciones, pero la diferencia absoluta de riesgo fue similar para la epilepsia y para las indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere la prescripción de **BA NP19-20-21-22-2008** o de cualquier otro MAE debe sopesar el riesgo de ideación o comportamiento suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y varias otras enfermedades para las cuales se prescriben MAE están asociadas por si mismas con morbilidad y mortalidad y con un aumento de riesgo de ideación o comportamiento suicida. En el caso de que surjan pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, la persona que lo indicó debe considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente dado puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los MAE aumentarán el riesgo de ideación o comportamiento suicida y se debe asesorar sobre la necesidad de estar alertas en cuanto a la emergencia o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier modificación inusual en el humor o comportamiento, o sobre la emergencia de pensamiento o comportamiento suicida o pensamientos de auto lesión. Los comportamientos inquietantes se deben informar de inmediato al médico.

Riesgo durante el embarazo: Los datos obtenidos de varias fuentes generan inquietud sobre el uso de **BA NP19-20-21-22-2008** en el embarazo.

Hallazgos en animales: En tres estudios en los cuales se administró **BA NP19-20-21-22-2008** en forma oral a conejas embarazadas en dosis de 0,2; 1; 5 ó 10 mg/kg/día (dosis mínima aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y equivalente a la dosis máxima de 4 mg/día para alteración por pánico, sobre una base de mg/m²) durante el período de organogénesis, se observó un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, apertura de párpados, fusión del esternón y defectos en miembros) con una incidencia baja, sin relación con la dosis, en crías expuestas, en todos los grupos de dosis. Ocurrió una reducción en la ganancia de peso materno con dosis de 5 mg/kg/día o mayor y ocurrió una reducción de crecimiento embriofetal en un estudio con dosis de 10 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos maternos o embriofetales en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/kg/día o 40 mg/kg/día respectivamente (4 y 20 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteración convulsiva y 20 y 100 veces la dosis máxima de 4 mg/día para la alteración por pánico respectivamente, sobre la base de mg/m²).

Consideraciones generales sobre anticonvulsivantes: Informes recientes sugieren una asociación entre el uso de medicación anticonvulsivante en mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos de nacimiento en niños nacidos de esas madres. Los datos son más extensos con respecto a la difenilhidantoína y al fenobarbital, pero estos son también los anticonvulsivantes más comúnmente prescritos; informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los medicamentos anticonvulsivantes conocidos.

En niños de mujeres tratadas con medicamentos para epilepsia, los informes que sugieren una incidencia elevada de defectos de nacimiento no pueden considerarse como adecuados para probar una causa definida y efecto relacionado. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de medicamentos en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej. factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma) pueda ser más importante que el tratamiento con la medicación en producir los defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres con medicación



anticonvulsivante tienen bebés normales. Es importante notar que los medicamentos anticonvulsivantes no se deben discontinuar en pacientes en las cuales el medicamento se administró para prevenir convulsiones, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concurrente y potencialmente fatal para el embrión o feto en desarrollo. En casos individuales donde la severidad y la frecuencia de la alteración convulsiva es tal que el retiro de la medicación no implica una seria amenaza para la paciente, se puede considerar la discontinuación de la medicación antes y durante el embarazo; sin embargo, no se puede decir con ninguna seguridad que aún las convulsiones leves no impliquen algún peligro para el embrión o feto en desarrollo.

Consideraciones generales sobre las benzodiazepinas: En varios estudios se ha sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas.

También puede haber riesgos no teratogénicos asociados con el uso de benzodiazepinas durante el embarazo. Hubo informes de flacidez neonatal, dificultad respiratoria y de alimentación e hipotermia en niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el embarazo tardío. Además, los niños nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas en el embarazo tardío pueden presentar cierto riesgo de experimentar síntomas de privación durante el período postnatal.

Recomendaciones con respecto al uso de BA NP19-20-21-22-2008 en mujeres en edad fértil: En general, el uso de BA NP19-20-21-22-2008 en mujeres en edad fértil y más específicamente durante un embarazo conocido, solamente se debe considerar cuando la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Las consideraciones específicas encaradas anteriormente con respecto al uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres en edad fértil se deben ponderar para tratar o asesorar a estas mujeres.

Debido a la experiencia con otras benzodiazepinas, BA NP19-20-21-22-2008 se asume como capaz de causar un aumento del riesgo de alteraciones congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Debido a que el uso de estos medicamentos es raramente una cuestión de urgencia para el tratamiento de la alteración por pánico, su uso durante el primer trimestre se debe evitar casi siempre. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada al momento de la institución del tratamiento. Si este medicamento se



utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir el riesgo potencial para el feto. También se debe advertir a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o intentar quedar embarazadas, deben comunicarse con su médico sobre la conveniencia de discontinuar el medicamento.

Síntomas de privación: Ocurrieron síntomas de privación de tipo barbitúrico después de la discontinuación de las benzodiazepinas.

PRECAUCIONES

Empeoramiento de las convulsiones: Cuando se utiliza en pacientes en los cuales coexisten varios tipos diferentes de alteraciones convulsivas, **BA NP19-20-21-22-2008** 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 **BA NP19-20-21-22-2008** 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 **BA NP19-20-21-22-2008**.

Riesgo de privación abrupta: La abrupta privación de **BA NP19-20-21-22-2008** particularmente en aquellos pacientes con tratamiento a largo plazo con altas dosis puede precipitar un estado epiléptico. Por lo tanto, cuando se discontinúa **BA NP19-20-21-22-2008**, es esencial el retiro gradual. Mientras **BA NP19-20-21-22-2008** es retirado gradualmente, se puede indicar la sustitución simultánea con otro anticonvulsivante.

Antecedentes de farmacodependencia, abuso de drogas o alcoholismo: El uso de **BA NP19-20-21-22-2008** en pacientes con antecedentes de drogadependencia, abuso de drogas o alcoholismo debe mantenerse bajo estrecha supervisión médica, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

Uso en insuficiencia renal: Los metabolitos de **BA NP19-20-21-22-2008** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución con la administración del medicamento en pacientes con función renal alterada.

Hipersalivación: **BA NP19-20-21-22-2008** puede producir un aumento en la salivación. Esto se debe considerar antes de administrar el medicamento en pacientes

con dificultad para manejar las secreciones. Debido a esto y a la posibilidad de depresión respiratoria, **BA NP19-20-21-22-2008** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad: No se efectuaron estudios de carcinogenicidad con Clonazepam.

Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el potencial genotóxico de Clonazepam.

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el cual se administró clonazepam en forma oral a ratas en dosis de 10 y 100 mg/kg/día (dosis baja aproximadamente 5 veces y 24 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y 4 mg/día para alteraciones por pánico, respectivamente, en base a mg/m²), hubo una disminución en el número de embarazos y de crías sobrevivientes hasta el destete.

Embarazo

Efectos teratogénicos: Embarazo categoría D (ver ADVERTENCIAS).

Trabajo de parto y parto: El efecto de **BA NP19-20-21-22-2008** sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos no se estudió en forma específica; sin embargo, se informaron complicaciones perinatales en niños nacidos de madres que estaban recibiendo benzodiazepinas en el embarazo tardío, incluyendo hallazgos sugestivos de exceso de exposición a benzodiazepinas o fenómenos de privación (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia: Las madres que recibe **BA NP19-20-21-22-2008** no deben amamantar a sus bebés.

Uso pediátrico: Debido a la posibilidad de que los efectos adversos sobre el desarrollo físico o mental sean aparentes solamente después de varios años, es importante la consideración del riesgo-beneficio del uso a largo plazo de **BA NP19-20-21-22-2008** en pacientes pediátricos tratados por alteraciones convulsivas (ver INDICACIONES Y POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

No se estableció la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con trastornos de pánico.

Uso en geriatría: Los estudios clínicos de **BA NP19-20-21-22-2008** no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa, comenzando habitualmente con la menor del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Debido a que el Clonazepam sufre un metabolismo hepático, es posible que la enfermedad hepática altere la eliminación de Clonazepam. Los metabolitos de **BA NP19-20-21-22-2008** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución en la administración del medicamento en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes mayores son más propensos a tener una disminución de la función hepática y/o renal, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser útil la evaluación de la función hepática y/o renal al momento de la selección de la misma.

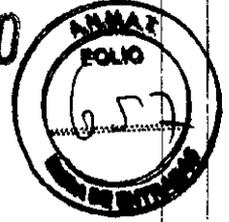
Los fármacos sedantes pueden causar confusión y un exceso de sedación en los mayores; estos pacientes generalmente deben comenzar con dosis bajas de **BA NP19-20-21-22-2008** y ser observados cuidadosamente.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de 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.

En un estudio en el cual se administró 2 mg de clonazepam en forma de comprimido oral de desintegración, con o sin propantelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos sobre el tracto gastrointestinal) a voluntarios sanos, el Área Bajo la Curva (ABC) de Clonazepam fue un 10% menor y la C_{max} de Clonazepam fue un 20% menor cuando el comprimido de desintegración oral se administró con propantelina, en comparación con cuando se administró solo.



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 de 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 no barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiacinas, clase tioxantenos y butirofenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos, y por otros medicamentos anticonvulsivantes.

REACCIONES ADVERSAS:

Las experiencias adversas con **BA NP19-20-21-22-2008** se suministran en forma separada en pacientes con alteraciones convulsivas y con trastorno de pánico.

Alteraciones convulsivas:

Los efectos colaterales de **BA NP19-20-21-22-2008** que ocurren con mayor frecuencia se refieren a la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de convulsiones demostró que ocurrió somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos pueden disminuir con el tiempo. Trastornos del comportamiento se observaron en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, listados por sistema, son:

Neurológicos: movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadoquinesia, aspecto de "mirada vidriosa", cefaleas, hemiparesia, hipotonía, nistagmus, depresión respiratoria, habla distorsionada, temblor, vértigo.

Psiquiátricos: Confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (es posible que los efectos sobre el comportamiento ocurran en pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas). Se observaron las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Respiratorios: Congestión torácica, rinorrea, falta de aire, hipersecreción en vía respiratoria superior.

Cardiovascular: Palpitaciones

Dermatológicas: Caída del cabello, hirsutismo, erupción en piel, edema de tobillos y facial.

Gastrointestinales: Anorexia, lengua saburral, constipación, diarrea, sequedad de boca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, náuseas, dolor de encías.

Genitourinarias: Disuria, enuresis, nocturia, retención urinaria.

Músculo esqueléticas: debilidad muscular, dolores.

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

Hematopoyéticos: Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Hepáticos: Hepatomegalia, aumento transitorio de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina.

Trastorno de pánico:

La frecuencia establecida de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

Hallazgos adversos observados en el corto plazo en estudios sobre tratamiento de trastorno de pánico, controlados con placebo:

Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento: en general, la incidencia de discontinuación debido a eventos adversos fue del 17% con clonazepam en comparación con el 9% con placebo en los datos combinados de dos estudios de 6 y 9 semanas. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y un índice de abandono de dos o más veces para clonazepam que para placebo, incluyeron los siguientes:

5350



Tabla 2 Eventos Adversos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con discontinuación del tratamiento

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareos	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Reducción de la capacidad intelectual	1%	0%

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 1% o más entre los pacientes tratados con Clonazepam: La Tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentual más próximo, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo del trastorno de pánico, obtenidos de la combinación de dos estudios de 6 y 9 semanas. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con Clonazepam (dosis variando entre 0,5 y 4 mg/día) y para los cuales la incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La persona que prescribe deben ser consciente de que los números de la Tabla 3 no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucran diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, los números citados, si suministran 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 3. Incidencia de Eventos Adversos emergentes del tratamiento en los estudios clínicos de 6 y 9 semanas controlados con placebo*

Evento Adverso por sistema corporal	Dosis diaria máxima de Clonazepam					Todos los grupos con Clonazepam 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	
Psiquiátricas							
Depresión	7	6	8	8	7	1	
Alteración 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	3	3	1	1	0	
Sistema respiratorio							
Infección de tracto respiratorio superior†	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	
Cuerpo entero							
Fatiga	9	6	7	7	7	4	
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1	
Músculo esquelético							
Mialgia	2	1	4	0	1	1	
Alteraciones inmunológicas							
Influenza	3	2	5	5	4	3	
Sistema urinario							
Aumento de la frecuencia	1	2	2	1	1	0	

Dosis diaria máxima de Clonazepam						
Evento Adverso por sistema corporal	<1 mg n=96 %	1-<2 mg n=129 %	2-<3 mg n=113 %	≥ 3 mg n=235 %	Todos los grupos con Clonazepam n=574 %	Placebo n=294 %
miccional						
Infección del tracto urinario †	0	0	2	2	1	0
Trastornos visuales						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Sistema reproductor ‡						
Femenino						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Masculino						
Eyaculación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

* Eventos informados al menos por 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 hombres y 334 (Clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

Eventos adversos comúnmente observados:

Tabla 4 Incidencia de Eventos Adversos comúnmente observados* en tratamiento agudo en estudios combinados de 6 y 9 semanas

Evento Adverso	Clonazepam (n=574)	Placebo (n=294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Alteración de la coordinación	6%	0%
Ataxia	5%	0%

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

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento: en la combinación de los dos estudios a corto plazo controlados con placebo, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos estudios, los eventos

adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron como causantes de discontinuación en el 4% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Aunque estos hallazgos son notables, los datos de la escala de calificación de la depresión de hamilton (ham-d) recolectados en estos estudios revelaron una mayor declinación en el puntaje ham-d en el grupo tratado con clonazepam que en el grupo tratado con placebo, sugiriendo que los pacientes tratados con clonazepam no experimentaban empeoramiento ni emergencia de depresión clínica.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación anterior a la comercialización de Clonazepam en el trastorno de pánico: Los eventos son categorizados por sistema corporal y listados en orden de frecuencia decreciente. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, definido como ocurrencia en 1/100 a 1/1000 pacientes.

Cuerpo entero: aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbital, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada.

Alteraciones cardiovasculares: dolor de pecho, hipotensión postural, palpitaciones.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesias, embriaguez, sensación de enuresis, paresia, temblor, ardor en piel, caída, aturdimiento, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua torpe, contracturas.

Alteraciones del sistema gastrointestinal: molestia abdominal, inflamación gastrointestinal, molestia en estómago, dolor de dientes, flatulencia, pirosis, aumento de salivación, alteración en dientes, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, dolor pelviano, dispepsia, hemorroides.

Alteraciones de la audición y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oídos, cinetosis.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: sed, gota.

Alteraciones del sistema músculoesquelético: dolor de espaldas, fractura traumática, esguince y torceduras, dolor en piernas, dolor de nuca, calambres musculares, calambres en piernas, dolor en tobillos, dolor en hombros, tendinitis, artralgia, hipertonia, lumbalgia, dolor en pies, dolor mandibular, dolor en rodillas, edema de rodillas.

Alteraciones de las plaquetas, sangrado y coagulación: sangrado en piel.



Alteraciones psiquiátricas: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de reacción, reacción agresiva, apatía, falta de atención, excitación, enojo, hambre anormal, ilusiones, pesadillas, alteraciones del sueño, ideación suicida, bostezos.

Alteraciones reproductivas, mujeres: dolor en mamas, irregularidad menstrual.

Alteraciones reproductivas, hombres: disminución de la eyaculación.

Alteraciones inmunológicas: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, infección por mononucleosis, moniliasis.

Alteraciones del sistema respiratorio: estornudos excesivos, ataque de asma, disnea, sangrado nasal, neumonía, pleuresía.

Alteraciones en la piel y anexos: erupción acneica, alopecia, xerodermia, dermatitis de contacto, tuforadas, prurito, reacción pustular, ardor en piel, alteración en la piel.

Alteraciones de los sentidos: pérdida del gusto.

Alteraciones del sistema urinario: disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, disfunción vesical, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.

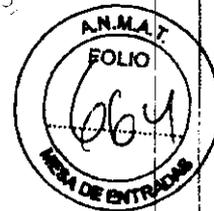
Alteraciones vasculares: tromboflebitis de miembros inferiores.

Alteraciones de la visión: irritación ocular, alteración visual, diplopía, fasciculación ocular, orzuelo, defecto del campo visual, xeroftalmia.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis o intoxicación, la sintomatología clínica varía entre un paciente y otro, de acuerdo con la edad, la respuesta al fármaco y el peso corporal. Estas manifestaciones pueden oscilar entre un cansancio leve asociado a cefalea hasta un severo cuadro de ataxia, somnolencia, estupor, depresión respiratoria, colapso circulatorio y finalmente coma.

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.



No está indicado el uso del antagonista benzodicepínico flumazenil en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodicepinas. El antagonismo del efecto benzodicepínico en tales casos puede provocar convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con un centro de toxicología, por ejemplo:

Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115

Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

BA NP19-2008 Comprimidos: Envase conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

BA NP20-2008 Comprimidos: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

BA NP21-2008 Comprimidos: Envase conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

BA NP22-2008 Comprimidos: Envase conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos flexidosis, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Conservar el producto a una temperatura no mayor de 25°C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, BA NP19-20-21-22-2008 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Médicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión:

Prospecto autorizado por la ANMAT. Disp. Nro.



Investigación y Tecnología Argentina

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

5350



Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. - Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ESTEVEZ
FARMACÉUTICA
BUENOS AIRES


LABORATORIOS BAGÓ S.A.
PAULA E. ESTEVEZ
FARMACÉUTICA
BUENOS AIRES