



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2024-14936195-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2024-14936195-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLONADANE / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CLONAZEPAM 0,5 mg, 1 mg y 2 mg; aprobado por Certificado N° 60.003.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CLONADANE / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / CLONAZEPAM 0,5 mg, 1 mg y 2 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2024-32403825-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2024-32403901-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 60.003, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2024-14936195-APN-DGA#ANMAT

Flb

ab

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María
Date: 2024.04.24 19:55:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.24 19:55:50 -03:00

CLONADANE

Clonazepam

Comprimidos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA LISTA IV. INDUSTRIA ARGENTINA

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de 0,5 mg contiene:

Clonazepam 0,50 mg; Lactosa anhidra CD 122,80 mg; almidón pregelatinizado 20,00 mg; celulosa microcristalina PH200 25,00 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; óxido de hierro amarillo 0,20 mg.

Cada comprimido de 1 mg contiene:

Clonazepam 1,00 mg; Lactosa anhidra CD 122,30 mg; almidón pregelatinizado 20,00 mg; celulosa microcristalina PH200 25,00 mg; estearato de magnesio 1,50 mg; óxido de hierro rojo 0,20 mg.

Cada comprimido de 2 mg contiene:

Clonazepam 2,00 mg; Lactosa anhidra CD 121,50 mg; almidón pregelatinizado 20,00 mg; celulosa microcristalina PH200 25,00 mg; estearato de magnesio 1,50 mg.

ACCION TERAPEUTICA:

Ansiolítico. Anticonvulsivante (Código ATC: N03AE01)

INDICACIONES

Trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)

Clonadane está indicado en los trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM TV).

Trastornos comiciales

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

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

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

El clonazepam exhibe propiedades farmacológicas que son comunes a las benzodiazepinas e incluyen efectos anticonvulsivos, sedantes, miorelajantes y ansiolíticos.

Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas a través de un aumento de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se aumenta a través de la modulación alostérica positiva que resulta en una acción incrementada de GABA liberado en la membrana postsináptica sobre el canal iónico de cloruro aumentando su frecuencia de apertura e hiperpolarizando la membrana celular.

Existen también estudios realizados con animales que ponen de manifiesto un efecto del clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en seres humanos, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (petit mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización o de otro tipo y ondas y puntas irregulares.

El clonazepam elimina de un modo más regular las alteraciones EEG generalizadas que las focales.

De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

Eficacia clínica

Se han realizado estudios clínicos sobre las siguientes formas de epilepsia:

- Petit mal: estudios (que tienen doble-ciego) que comprenden más de 400 pacientes en total (incluidos niños).
- Síndrome de Lennox-Gastaut: estudios (incluido un doble-ciego) que comprenden más de 400 pacientes en total.
- Crisis mioclónicas: estudios (varios estudios no controlados y uno doble-ciego, controlado con placebo), que involucraron aproximadamente 100 pacientes en total.
- Crisis epilépticas atónicas: un estudio simple ciego y varios estudios abiertos. Síndrome de West (espasmos infantiles): > 200 observaciones en niños.
- Estado de mal epiléptico (diferenciado en varios tipos de convulsiones): alrededor de 600 observaciones.

En estos estudios se validó la utilización de clonazepam en diversas formas de epilepsia.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El clonazepam se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral de los comprimidos de Clonadane. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan entre 1 a 4 horas después de la toma. La vida media de absorción es de aproximadamente 25 minutos. La biodisponibilidad absoluta promedia aproximadamente el 90% con grandes diferencias entre los individuos.

Los comprimidos de Clonadane son bioequivalentes a una solución oral con respecto al grado de absorción del clonazepam, mientras que la velocidad de absorción es ligeramente más lenta para los comprimidos.

Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado estacionario son tres veces mayores cuando se toma todos los días una vez por día en comparación con una dosis oral única. Las tasas de acumulación previstas se elevan, respectivamente, 5 y 7 veces con una dosis dos veces por día y tres veces por día. Después de múltiples dosis orales de 2 mg tres veces por día, las concentraciones plasmáticas previas a la dosis de clonazepam en el estado estacionario promediaron 55 ng/ml. La relación concentración-dosis plasmática de clonazepam es lineal.

Las concentraciones plasmáticas anticonvulsivas objetivo de clonazepam oscilan entre 20 y 70 ng/ml. En la mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas en estado estacionario superiores a 100 ng/ml, se produjeron efectos tóxicos graves, incluida una mayor frecuencia de convulsiones. En pacientes con trastornos de pánico, las concentraciones efectivas de clonazepam para reducir la frecuencia de los ataques de pánico fueron de alrededor de 20 ng/ml.

Distribución

Clonazepam se distribuye muy rápidamente en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo y se absorbe preferentemente en las estructuras cerebrales.

La vida media de distribución es de aproximadamente 0,5 a 1 hora. El volumen de distribución de clonazepam es de 3 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es de 82-86%.

Después de una dosis oral única de 2 mg de clonazepam, el efecto se produce dentro de los 30 a 60 minutos; dura de 6 a 8 horas en niños y de 8 a 12 horas en adultos.

Biotransformación

Clonazepam se convierte principalmente en 7-amino-clonazepam por reducción y en 7-acetamidoclonazepam por N-acetilación. Además, se produce hidroxilación en C-3. La enzima hepática citocromo P-450 3A4 participa en la reducción del grupo nitrilo del clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos o débilmente activos.

Los metabolitos están presentes en la orina como sustancias libres y conjugados (glucurono- y sulfo-conjugados).

Eliminación

La vida media de eliminación promedio es de entre 30 y 40 horas y es independiente de la dosis.

El clearance es de casi 55 ml/min. independientemente del género, pero los valores de peso normalizados disminuyeron a medida que aumentaba el peso corporal.

El 50-70% de la dosis se excreta en la orina y el 10-30% en las heces, como metabolitos. Por lo general, menos del 2% de la dosis administrada se encuentra como clonazepam inalterado en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

En general, la farmacocinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos.

Después de las dosis terapéuticas en niños (0,03 a 0,11 mg/kg), el rango de concentraciones séricas fue similar (13 a 72 ng/ml) al encontrado en las concentraciones efectivas halladas en adultos.

En neonatos, las dosis de 0,10 mg/kg condujeron a concentraciones entre 28 y 117 ng/ml al final de una infusión corta, cayendo a 18 y 60 ng/ml 30 minutos después; estos fueron tolerados sin reacciones adversas significativas. En los recién nacidos, los valores de clearance dependen de la edad posnatal.

Los valores de vida medio de eliminación observados en neonatos son de la misma magnitud que los reportados en adultos.

En niños, se informaron valores de clearance de $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (niños de 2 a 18 años) y $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (niños de 7 a 12 años); estos valores disminuyeron con el aumento del peso corporal. La dieta cetogénica en niños no afecta las concentraciones de clonazepam.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en esta población.

Al igual que con otras benzodiazepinas, el clearance plasmático de clonazepam puede retrasarse en estos pacientes. Esto debe ser considerado al decidir la dosis de clonazepam. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes, incluso a concentraciones plasmáticas similares de benzodiazepinas, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, mecanismos posteriores al receptor y función orgánica.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética del clonazepam. De acuerdo con los criterios farmacocinéticos, no se requiere el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, se debe realizar un monitoreo regular de los parámetros individuales de la función renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis, la unión a proteínas plasmáticas del clonazepam difiere significativamente de la observada en sujetos sanos (fracción libre $17,1 \pm 1,0\%$ frente a $13,9 \pm 0,2\%$).

Aunque la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del clonazepam no se ha investigado más a fondo. la experiencia con otra nitrobenzodiazepina (nitrazepam) estrechamente relacionada indica que el clearance de clonazepam no unido podría reducirse en la cirrosis hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio crónico de 18 meses de administración a largo plazo en ratas, no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento hasta la dosis máxima probada de 300 mg/kg/día

Mutagénesis

Los estudios de genotoxicidad con activación metabólica in vitro o mediada por el organismo huésped no mostraron ningún efecto genotóxico del clonazepam.

Toxicidad reproductiva

Estudios sobre la fertilidad y la capacidad general de reproducción de las ratas indicaron una disminución en las tasas de gestación y aumento de la mortalidad posnatal con dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

Teratogenicidad

No se observaron efectos adversos en las madres o en el desarrollo embriofetal en ratones o ratas después de la administración oral de clonazepam durante la organogénesis con dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día, respectivamente.

En diversos estudios realizados en conejos después de dosis de clonazepam de hasta 20 mg/kg/día, se observó una incidencia baja, no relacionada con la dosis, de un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternebra fusionada y defectos de las extremidades).

POSOLOGÍA Y FORMAS DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de Clonadane debe ajustarse individualmente de acuerdo con la respuesta clínica y la tolerancia del paciente

Trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM 1V)**Adultos**

La dosis inicial es de 0,25 mg, 2 veces por día. Se puede aumentar a 0,5 mg dos veces por día (1 mg) después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa sobre los resultados observados en estudios con una dosis fija con la cual se obtuvo el efecto óptimo.

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

El tratamiento no debe exceder el periodo de 8 a 12 semanas, incluyendo el retiro gradual de la droga. En caso de que el médico considere prolongar su uso, deberá evaluar la relación riesgo/beneficio.

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

Trastornos comiciales**Adultos**

La dosis inicial para los adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1,5 mg/día, fraccionada en tres tomas. La posología puede aumentarse mediante incrementos de 0,5 mg cada 3 días, hasta lograr un control adecuado de las convulsiones o hasta que los efectos adversos impidan cualquier aumento adicional. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente para cada paciente, en función de sus reacciones clínicas. Una dosis de mantenimiento de 4-8 mg al día suele ser suficiente. En adultos, la dosis terapéutica máxima es de 20 mg/día, una dosis que no debe superarse.

La dosis diaria inicial debe dividirse en tres dosis iguales. En los casos en que se necesitan varias dosis desiguales, la dosis más alta debe tomarse por la noche. La dosis diaria de mantenimiento se debe alcanzar preferiblemente dentro de una a tres semanas de tratamiento. Una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento, la dosis diaria se puede tomar por la noche de una sola vez.

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

Pacientes pediátricos**Lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso corporal)**

CLONADANE se administra por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para lactantes y niños (de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal) es de 0,01 a 0,03 mg/kg/día, dividida en dos o tres tomas diarias. La posología se puede aumentar cada tres días de 0,25 a 0,5 mg, como máximo, hasta que se alcance una dosis diaria de mantenimiento de 0,05 a 0,1 mg/kg/día, que las convulsiones estén controladas o que los efectos adversos impidan continuar con los aumentos graduales.

En niños, la dosis máxima no debe exceder 0,2 mg/kg/día.

Niños mayores de 10 años hasta 16 años (o más de 30 kg de peso corporal)

De acuerdo con las dosis determinadas para los niños menores de 10 años y los adultos, la dosis inicial recomendada es de 1 a 1,5 mg/día, dividida en dos o tres tomas diarias. La posología puede aumentarse de 0,25 a 0,5 mg cada tres días hasta que se alcance la dosis de mantenimiento generalmente de 3-6 mg/día.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos para el clonazepam en pacientes con trastornos convulsivos mayores de 65 años.

En pacientes de edad avanzada, se debe administrar la dosis más baja posible y el aumento de la dosis debe ser particularmente conservador.

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de clonazepam no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sobre la base de los criterios farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con clonazepam. Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben recibir la dosis más baja posible.

Instrucciones posológicas especiales

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

El tratamiento con clonazepam, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse en forma abrupta, sino gradualmente.

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

CONTRAINDICACIONES

Clonadane está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes de su composición, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden precipitar la encefalopatía hepática.

Los comprimidos de Clonadane están contraindicados en pacientes con antecedentes médicos de apnea del sueño para el tratamiento de trastornos de pánico.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**General****Este medicamento contiene Lactosa.**

Durante el tratamiento con Clonadane, puede producirse una disminución en la eficacia.

Podemos observar un aumento paradójico en la frecuencia de las convulsiones o la aparición de un nuevo tipo de convulsiones. La dosis se debe individualizar con especial cuidado en el caso de un tratamiento concomitante con otros fármacos de acción central o anticonvulsivos. El tratamiento concomitante con valproato y clonazepam puede provocar un estado epiléptico pequeño.

Los fármacos anticonvulsivos, incluido Clonadane, no deben suspenderse abruptamente en pacientes epilépticos, ya que esto puede precipitar el estado epiléptico. Cuando, a juicio del médico, surge la necesidad de reducir o suspender la dosis, esto debe hacerse gradualmente.

El flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan recibido benzodiazepinas para el tratamiento. El antagonismo del efecto de las benzodiazepinas en estos pacientes puede desencadenar convulsiones.

Miastenia gravis

Como con cualquier sustancia con propiedades depresoras y/o relajantes musculares del SNC, se debe tener especial cuidado al administrar Clonadane a un paciente con miastenia gravis.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Clonadane. Se deben tomar precauciones especiales al administrar Clonadane a pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Por lo tanto, estos pacientes deben recibir la dosis más baja posible.

Recién nacidos, bebés y niños pequeños

En lactantes y niños pequeños, clonazepam puede en particular causar reacciones de hipersecreción salival o bronquial, lo que debería alentar a la monitorización de la permeabilidad de las vías respiratorias.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas como el clonazepam puede conducir a una dependencia psicológica y física a dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia aumenta con una dosis alta, durante el tratamiento a largo plazo y, en particular, en pacientes con antecedentes de alcoholismo, dependencia de droga, trastorno grave de la personalidad u otros trastornos psíquicos graves.

Ha habido informes de abuso entre usuarios de drogas múltiples. Clonazepam debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia.

Síntomas de abstinencia

Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden desarrollarse después de un largo período de uso, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se interrumpe abruptamente. Los síntomas incluyen temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, dolores de cabeza, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios de humor, confusión, irritabilidad y ataques epilépticos que pueden estar asociados con la enfermedad subyacente. En casos severos pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad de la luz, ruido y contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la interrupción abrupta del tratamiento, se debe evitar la abstinencia abrupta del medicamento y el tratamiento, incluso si es de corta duración, se debe suspender reduciendo gradualmente la dosis diaria.

Ingesta simultánea de alcohol/depresores del SNC

El empleo concomitante de Clonadane con alcohol y/o con depresores del SNC debe ser evitado, dado que esta asociación tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de clonazepam, incluyendo posiblemente sedación severa que podría provocar coma o muerte, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevantes.

Clonadane debe usarse con especial precaución en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas.

Antecedentes de alcoholismo, drogadicción o abuso de medicamentos

Se han reportado casos de abuso de clonazepam en usuarios de drogas múltiples. Clonazepam solo debe ser usado con extrema precaución en pacientes con antecedentes conocidos de alcoholismo, drogadicción y/o abuso de medicamentos.

Clonazepam solo debe usarse con especial precaución en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas.

SNC, psicosis y depresión

Clonadane debe usarse con especial precaución en pacientes con ataxia.

Las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Los pacientes con antecedentes de depresión o de intentos de suicidio deben ser estrechamente controlados.

Reacciones psíquicas y "paradojales"

Es conocido que se producen reacciones paradójales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos cuando se usan benzodiazepinas. Si esto ocurriera, el uso del medicamento debe suspenderse. Es más probable que ocurran reacciones paradójales en niños y adolescentes, así como también en pacientes mayores.

La dosis debe ajustarse individualmente con especial cuidado en estos grupos etarios.

Amnesia

La amnesia anterógrada puede ocurrir usando benzodiazepinas a dosis terapéuticas, y el riesgo de amnesia aumenta con dosis más altas. Esta amnesia puede estar acompañada de un comportamiento inapropiado.

Apnea del sueño

No se recomienda el uso de benzodiazepinas en pacientes con apneas de sueño debido a los posibles efectos aditivos sobre la depresión respiratoria. Por lo tanto, Clonadane no debe usarse para el trastorno de pánico en pacientes con apnea del sueño. La apnea del sueño parece ser más común en pacientes con epilepsia y la relación entre la apnea del sueño, la aparición de convulsiones y la hipoxia postictal debe considerarse a la luz de la sedación inducida por benzodiazepinas y la depresión respiratoria. Por lo tanto, Clonadane solo debe usarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado excede el riesgo potencial.

Enfermedades de las vías respiratorias

En pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio, por ejemplo, aquellos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la dosis de Clonadane debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades individuales del paciente. Este efecto depresor puede ser más pronunciado en caso de obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, o cuando se administran concomitantemente otros medicamentos que producen dicho efecto.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Porfiria

Clonadane debe usarse con precaución en pacientes con porfiria, ya que el principio activo puede tener un efecto porfirigénico.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Clonazepam tiene una fuerte influencia sobre la aptitud para conducir y utilizar máquinas.

Incluso cuando se usa correctamente, Clonadane puede alterar la capacidad de respuesta a tal grado que la habilidad para conducir o controlar una máquina se ve seriamente comprometida.

Este efecto se incrementa con el consumo simultáneo de alcohol.

Por lo tanto, conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas deben evitarse por completo o al menos durante los primeros días de tratamiento. Cualquier decisión en este sentido es competencia del médico, teniendo en cuenta las reacciones y la dosis individual administrada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Durante el embarazo no debe administrarse clonazepam a menos que sea absolutamente necesario.

Si se prescribe clonazepam a una mujer en edad de procrear, se le debe informar sobre la necesidad de contactar a su médico de inmediato si el embarazo se sospecha o se planea. Debe recordarse que el embarazo como tal, así como la interrupción brusca del tratamiento, pueden exacerbar la epilepsia.

El clonazepam pasa la barrera placentaria.

Los estudios experimentales en animales han demostrado que clonazepam tiene reacciones adversas en el feto (grietas palatinas, párpados abiertos al nacer, melanoma y deformidades de las extremidades); pero no se ha realizado ningún estudio controlado en seres humanos.

Según estudios preclínicos, no se excluye que el clonazepam pueda causar defectos de nacimiento.

Hay observaciones de malformaciones y retraso mental en niños expuestos prenatalmente después de una sobredosis e intoxicación por benzodiazepinas. Los análisis epidemiológicos han demostrado que los anticonvulsivos tienen un efecto teratogénico. Sin embargo, es difícil, sobre la base de los informes epidemiológicos publicados, determinar qué principio activo o combinación de ingredientes activos son responsables de las anomalías en los recién nacidos.

Sin embargo, es posible que otros factores, por ejemplo, una predisposición genética o la propia epilepsia, desempeñen un papel más importante en el desarrollo de malformaciones congénitas que el tratamiento farmacológico.

En el caso de que se requiera tratamiento con clonazepam, se debe administrar a la dosis más baja posible necesaria para controlar la convulsión. Esto es especialmente importante durante el primer trimestre del embarazo. Debe evitarse en la medida de lo posible una asociación con otros anticonvulsivos.

Si clonazepam se usa con urgencia durante el último trimestre del embarazo o durante el parto, es de esperar que el feto se vea afectado (por ejemplo, irregularidades del latido fetal) o neonatos (por ejemplo, depresión respiratoria leve, hipotermia, hipotonía, y disminución de la capacidad de succión).

Los hijos de madres que han tomado benzodiazepinas durante un período prolongado durante el embarazo pueden desarrollar dependencia física. Se han informado síntomas de abstinencia en recién nacidos.

Lactancia

Durante el período de lactancia, clonazepam no debe usarse ya que pasa a la leche materna. En caso de indicación que constituya un caso de fuerza mayor, se debe detener la lactancia materna.

INTERACCIONES

Clonadane puede administrarse simultáneamente con uno o varios fármacos antiepilépticos adicionales. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estas otras drogas es baja. Sin embargo, el agregado de un nuevo fármaco al régimen existente del paciente, debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta clínica al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios, como sedación y apatía. En tales casos, la dosis de cada producto debe ajustarse individualmente con el fin de obtener el efecto óptimo deseado.

Interacciones farmacocinéticas.

La administración conjunta de inductores de enzimas hepáticas como barbitúricos y antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, valproato, pueden aumentar el clearance de clonazepam, disminuyendo así las concentraciones plasmáticas de este último en hasta un 38% durante el tratamiento combinado.

El clonazepam tiene el potencial de influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción entre el clonazepam y la fenitoína, se ha encontrado que los niveles de fenitoína, no cambian, aumentan o disminuyen después de la administración conjunta con clonazepam dependiendo de la dosis y los factores del paciente.

El clonazepam en sí, no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. Las enzimas involucradas en el metabolismo de Clonadane no se han identificado claramente, pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol) pueden afectar el metabolismo de Clonadane y provocar concentraciones y efectos exagerados.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina, sertralina (inductor débil de CYP3A4), fluoxetina (inhibidor de CYP2D6) y el fármaco antiepiléptico felbamato (inhibidor de CYP2C19) inductor de CYP3A4 no afectan la farmacocinética de clonazepam cuando se administra simultáneamente.

REACCIONES ADVERSAS

Los datos de tres ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron en total 477 pacientes en tratamiento activo para el trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV) se presentan en Tabla 1. Se incluyen las reacciones adversas que se manifestaron en $\geq 5\%$ de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo.

Tabla 1. Reacciones adversas que se manifestaron en 25% de pacientes en por lo menos uno de los Grupos de Tratamiento Activo

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

Las reacciones adversas informadas a continuación provienen de amplios datos recolectados de estudios clínicos y luego de la comercialización del medicamento para las indicaciones aprobadas.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas a clonazepam son aquellas asociadas con clases de sistemas de órganos relacionadas con trastornos del sistema nervioso y afecciones psiquiátricas. Hasta la fecha, se ha producido obnubilación en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se observaron anomalías de comportamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes. Estas reacciones adversas suelen ser transitorias y generalmente se resuelven espontáneamente durante el tratamiento o después de una reducción de la dosis. Es parcialmente posible evitarlos aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento. Si se producen reacciones paradójales durante el tratamiento con clonazepam, se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Se pueden producir reacciones de dependencia y abstinencia. A dosis terapéuticas, las benzodiazepinas pueden causar amnesia anterógrada, que aumenta a dosis más altas. Esta amnesia puede estar acompañada de un comportamiento inapropiado.

Se han informado caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo aumenta cuando se usan sedantes concomitantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y en pacientes de edad avanzada.

La depresión respiratoria es posible, y puede ser más pronunciada en caso de obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, o cuando otras drogas que producen dicho efecto se han administrado concomitantemente. La depresión respiratoria generalmente se puede evitar mediante un ajuste cuidadoso e individual de la dosis.

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca, incluido un paro cardíaco, con clonazepam.

Las reacciones adversas se clasificaron, en la medida de lo posible, de acuerdo con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/10$, $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia desconocida (la frecuencia no puede determinarse en función de los datos disponibles).

Trastorno del sistema inmunológico

Con las benzodiazepinas se han notificado reacciones alérgicas y anafilaxia en casos muy raros.

Trastornos endócrinos

Se reportaron casos aislados de aparición prematura reversible de caracteres sexuales secundarios en infantes (pubertad precoz incompleta).

Trastornos psiquiátricos

Se han observado trastornos emocionales y anímicos, estado de confusión y desorientación.

Los pacientes tratados con clonazepam pueden desarrollar depresión, que puede también estar asociada con la enfermedad de base.

Se han observado las siguientes reacciones paradójales: inquietud, agitación, irritabilidad,

agresividad, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. Si esto ocurriera, el uso del medicamento debe suspenderse. Es más probable que ocurran reacciones paradójales en niños y ancianos. En casos raros pueden ocurrir cambios en la libido.

Trastornos del sistema nervioso

Disminución de la capacidad de concentración, somnolencia, prolongación del tiempo de reacción, hipotonía muscular, mareos, ataxia. Estas reacciones adversas ocurren con relativa frecuencia y son generalmente transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento ya sea en forma espontánea o después de reducir la dosis. Se pueden evitar parcialmente si la dosis se aumenta lentamente al comienzo del tratamiento.

Se observó dolor de cabeza en casos raros

Pueden producirse trastornos reversibles, tales como disartria, reducción de la coordinación de movimientos y trastorno de la marcha (ataxia), y nistagmo, especialmente durante el tratamiento a largo plazo y con dosis altas.

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

En algunas formas de epilepsia, es posible un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Trastornos oculares

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

Trastornos cardíacos

Se ha reportado insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Puede ocurrir depresión respiratoria. Este efecto depresor puede ser más pronunciado en los casos de obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, o cuando se administran concomitantemente otros fármacos que lo producen. La depresión respiratoria por lo general se puede evitar mediante el ajuste de dosis cuidadoso e individual.

Angioedema, edema laríngeo o dolor torácico.

En lactantes y niños pequeños clonazepam puede causar reacciones de hipersecreción salival o bronquial, por lo cual se debe realizar un monitoreo de las vías aéreas.

Trastornos gastrointestinales

Los siguientes efectos han sido reportados en casos raros: náuseas y síntomas epigástricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los siguientes efectos pueden ocurrir en casos raros: urticaria, prurito, erupciones cutáneas, alopecia transitoria, cambios en la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Hipotonía muscular, debilidad muscular. Estos eventos ocurren con relativa frecuencia y generalmente son transitorios y normalmente desaparecen durante el tratamiento, ya sea en forma espontánea o después de reducir la dosis. Pueden prevenirse parcialmente si la dosis se aumenta lentamente al comienzo del tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

En casos raros puede ocurrir incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En casos raros puede ocurrir disfunción eréctil.

Trastornos generales

Fatiga (cansancio, lasitud), esta reacción adversa ocurre con relativa frecuencia y generalmente es transitoria y normalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o en la reducción de la dosis. Puede prevenirse parcialmente aumentando la dosis lentamente al comienzo del tratamiento. Se han observado reacciones paradójales que incluyen irritabilidad.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento

Se han recibido informes de caídas y fracturas en usuarios de benzodiazepinas. El riesgo aumenta en los pacientes que toman sedantes concomitantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Exploraciones complementarias

En casos raros puede ocurrir una disminución del recuento de plaquetas (trombocitopenia).

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio.

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Las benzodiazepinas con frecuencia causan somnolencia, marcha y movimientos inciertos (ataxia), habla lenta o indistinta (disartria) y nistagmo. La sobredosis de clonazepam rara vez pone en riesgo la vida cuando el fármaco es administrado solo, pero puede causar arreflexia, apnea hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. En general, si el coma sobreviene, tiene una duración de unas pocas horas, pero también puede ser más prolongado y cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Puede aumentar la frecuencia de las convulsiones en pacientes con concentraciones plasmáticas supratrapéuticas. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en los pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

Monitorear los signos vitales del paciente e instrumentar las medidas de apoyo adecuadas de acuerdo con la condición clínica del paciente. En particular, estos pacientes pueden requerir tratamiento sintomático por efectos sobre los sistemas cardiorrespiratorio o nervioso central.

Se debe evitar con métodos adecuados una mayor absorción: por ejemplo, implementando un tratamiento con carbón activado dentro de 1 a 2 horas. Si éste se utiliza, es obligatorio proteger las vías respiratorias en pacientes somnolientos. El lavaje gástrico puede considerarse en casos de administración mixta, en la primera hora después de la ingestión, pero no como una medida rutinaria.

En caso de reducción severa de las funciones biológicas del SNC, se puede considerar el uso de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas. Se debe administrar bajo estrecha supervisión.

Debido a su corta vida media (aproximadamente 1 hora), es necesario seguir controlando a los pacientes que recibieron flumazenil después de la desaparición de sus efectos. El flumazenil no debe administrarse a los pacientes que toman medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos).

Advertencia

Flumazenil es un antagonista específico de los receptores de las benzodiazepinas. No está indicado en pacientes con epilepsia que hayan recibido benzodiazepinas a dosis terapéuticas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en estos pacientes pueden desencadenar convulsiones.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

CONSERVACIÓN

Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C. Proteger de la humedad.

PRESENTACIONES

Clonadane (Clonazepam 0,5 mg) envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos

Clonadane (Clonazepam 1 mg) envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos

Clonadane (Clonazepam 2 mg) envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos

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

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.003

LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.

Laprida 43 Avellaneda (B1870 CNA) Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Cambiaso – Farmacéutico

Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-14936195 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:38:38 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:38:39 -03:00

CLONADANE

Clonazepam 0,5 mg, 1 mg y 2 mg

Comprimidos

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea toda la INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta Información para el paciente.

CONTENIDO DE LA INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1. Que es Clonadane y para que se utiliza
2. Que información necesita saber antes de recibir Clonadane
3. Como es el tratamiento con Clonadane
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Clonadane
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES CLONADANE Y PARA QUE SE UTILIZA

Clonadane contiene clonazepam como principio activo, el cual pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como Benzodiazepinas.

Clonadane está indicado en:

Trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)

Pacientes con trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)

Trastornos comiciales

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

En pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (variante del petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas, crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidas o con espasmos infantiles (síndrome de west).

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR CLONADANE

No debe administrarse Clonadane:

- En pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes de su composición.
- Si tiene insuficiencia respiratoria grave (sensación de ahogo) o insuficiencia hepática grave (el hígado no puede cumplir con sus funciones), ya que las benzodiacepinas pueden provocarle encefalopatía hepática (perdida de la función cerebral cuando se daña el hígado y no elimina toxinas de la sangre).
- Si usted es tratado por trastornos de pánico que tiene antecedentes médicos de apnea del sueño (trastorno común que ocurre cuando la respiración se interrumpe o se hace superficial mientras duerme).

Informe a su médico, ya que no debe tomar Clonadane en cualquiera de los casos mencionados.

Precauciones y advertencias:

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Clonadane.

Este medicamento contiene Lactosa.

Clonadane debe utilizarse con especial precaución en las siguientes situaciones:

Si tiene insuficiencia hepática de leve a moderada, informe a su médico para que tome precauciones especiales y usted reciba la dosis más baja posible.

Informe a su médico si sufre de otras enfermedades, si usted es alérgico, si tiene o ha tenido problemas de adicción al alcohol, drogas o medicinas, o si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento de usos sistémico o tópico (incluso los de venta libre).

Si tiene porfiria (enfermedad que puede afectar el sistema nervioso y hace que la piel sea muy sensible al sol)

Si usted sabe que padece una intolerancia a ciertos azúcares, solo tome comprimidos de Clonadane después de haber sido autorizado por su médico.

Si tiene enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), daño cerebral preexistente o cuando reciba Clonadane junto con otros medicamentos que producen este efecto, su médico ajustará cuidadosamente la dosis a sus necesidades individuales.

Usted no debe tomar bebidas alcohólicas, durante el tratamiento con Clonadane, ya que el alcohol puede alterar el efecto de la droga, incluyendo posiblemente sedación severa que podría provocar

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

coma o muerte, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevantes y causar efectos secundarios imprevisibles. Clonadane debe usarse con especial precaución en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas.

Si tiene miastenia gravis, una enfermedad caracterizada por debilidad muscular, su médico tendrá especial cuidado.

Si tiene apnea del sueño y es un paciente epiléptico, su médico evaluará si el beneficio esperado excede el riesgo potencial antes de indicarle Clonadane.

Si tiene antecedentes de depresión o de intentos de suicidio, solo debe tomar Clonadane bajo la estrecha supervisión de su médico, ya que las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Su médico tendrá especial precaución si usted padece de ataxia (deterioro en el equilibrio o en la coordinación debido a daños en el cerebro, los nervios o los músculos).

Si se producen reacciones paradójales como la inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos, su médico le indicará la suspensión del uso del medicamento.

Si estas reacciones paradójales ocurren en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada, su médico ajustará la dosis individualmente con especial cuidado, dado que es

más probable que ocurran en estas poblaciones.

Con el uso de benzodiazepinas usted puede padecer de amnesia anterógrada (un tipo de pérdida de memoria), la cual puede estar acompañada de un comportamiento inapropiado.

Dependencia:

Como sucede con todos los productos que contienen benzodiazepinas, el tratamiento con Clonadane puede generar dependencia psicológica y física. Este riesgo de dependencia aumenta con una dosis alta, durante el tratamiento a largo plazo y, en particular, si un paciente con antecedentes de alcoholismo, dependencia de droga, trastorno grave de la personalidad y otros trastornos psíquicos graves. Su médico tendrá extrema precaución en caso de que usted sea un paciente con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia.

Para reducir al mínimo el posible riesgo de adicción, se aconseja seguir estas instrucciones:

- Solo tome Clonadane si se lo prescribe su médico.
- Nunca aumente la dosis prescrita por su médico.
- Si usted quiere interrumpir el tratamiento, informe a su médico.
- El médico le indicará periódicamente la necesidad de continuar con el tratamiento.

El tratamiento a largo plazo (más de cuatro semanas en general) solo debe realizarse bajo

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

estricta supervisión médica.

Síntomas de abstinencia

Esta situación puede presentarse principalmente cuando se interrumpe su administración luego de un periodo prolongado (en algunos casos, luego de un par de semanas) y se caracteriza, si el medicamento se discontinúa abruptamente, por síntomas de abstinencia

como temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, dolores de cabeza, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios de humor, confusión, irritabilidad y ataques epilépticos que pueden estar asociados con la enfermedad de base.

En casos severos, puede ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico o alucinaciones. Su médico le indicará la reducción gradual de la dosis diaria para evitar síntomas de abstinencia mayores en caso de interrupción abrupta del tratamiento.

Recién nacido, bebés y niños pequeños

En lactantes y niños pequeños, Clonadane puede causar reacciones de hipersecreción salival o bronquial, por lo que se requiere la monitorización de la permeabilidad de las vías respiratorias.

Uso de Clonadane con otros medicamentos

El uso de otros antiepilépticos puede influir sobre el efecto de Clonadane y provocar un aumento de los efectos secundarios. Durante el tratamiento con Clonadane puede producirse una disminución en la eficacia. Sin la aprobación de su médico, usted no debe tomar ningún otro medicamento junto con Clonadane, tales como, tranquilizantes, sedantes, analgésicos potentes, antidepresivos y relajantes musculares, ya que pueden afectar la acción de Clonadane.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede afectar sus reacciones, la aptitud para conducir y la habilidad para utilizar herramientas o maquinarias. Durante el tratamiento con Clonadane, la capacidad de reacción es más lenta y este efecto se incrementa con el consumo simultáneo de alcohol.

Por lo tanto, conducir, operar maquinaria y otras actividades peligrosas deben evitarse por completo, por lo menos durante los primeros días de su tratamiento. Su médico decidirá a medida que pase el tiempo que tiene permitido hacer.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento no debe ser utilizado durante el embarazo ni la lactancia, a menos que sea formalmente prescripto por su médico.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Comuníquese con su médico de inmediato si desea quedar embarazada o cree que podría estarlo. No interrumpa el tratamiento por su cuenta, ya que esto podría empeorar la enfermedad.

Como clonazepam pasa la barrera placentaria, produce reacciones adversas en el feto y no se excluye que puede causar defectos de nacimiento.

Si usted requiere tratamiento con clonazepam, especialmente durante el primer trimestre del embarazo, su médico le indicará la dosis más baja posible y evitará asociaciones con otros medicamentos anticonvulsivos.

En caso de urgencia durante el último trimestre del embarazo o durante el parto, si su médico considera el uso de clonazepam, es posible que el feto o el recién nacido se vea afectado por la medicación.

Los recién nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas durante un período prolongado durante el embarazo pueden desarrollar dependencia física o incluso síntomas de abstinencia.

Lactancia

Durante el período de lactancia, clonazepam no debe usarse ya que pasa a la leche materna, en caso de indicación que constituya un caso de fuerza mayor, su médico le indicará detener la lactancia materna.

3. COMO ES EL TRATAMIENTO CON CLONADANE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo nuevamente, ya que es él quien establece la dosis adecuada y la duración del tratamiento.

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Consulte con su médico si cree que la efectividad del medicamento es demasiado baja o demasiado fuerte.

Para evitar las reacciones adversas del comienzo del tratamiento, su médico aumentará la dosis diaria gradualmente hasta obtener la dosis de mantenimiento necesaria.

Como utilizar Clonadane

Trastornos de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV)

Adultos

La dosis inicial es de 0,25 mg, 2 veces por día. Se puede aumentar a 0,5 mg dos veces por día (1 mg) después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg/día se basa sobre los resultados observados en estudios con una dosis fija con la cual se obtuvo el efecto óptimo.

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

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

El tratamiento no debe exceder el período de 8 a 12 semanas, incluyendo el retiro gradual de la droga. En caso que el médico considere prolongar su uso, deberá evaluar la relación riesgo/beneficio.

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

Trastornos comiciales

Adultos

La dosis inicial para los adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1,5 mg/día, fraccionada en tres tomas. La posología puede aumentarse mediante incrementos de 0,5 mg cada 3 días, hasta lograr un control adecuado de las convulsiones o hasta que los efectos adversos impidan cualquier aumento adicional. La dosis de mantenimiento debe determinarse individualmente para cada paciente, en función de sus reacciones clínicas. Una dosis de mantenimiento de 4-8 mg al día suele ser suficiente. En adultos, la dosis terapéutica máxima es de 20 mg/día, una dosis que no debe superarse.

La dosis diaria inicial debe dividirse en tres dosis iguales. En los casos en que se necesitan varias dosis desiguales, la dosis más alta debe tomarse por la noche. La dosis diaria de mantenimiento se debe alcanzar preferiblemente dentro de una a tres semanas de tratamiento, la dosis diaria se puede tomar por la noche de una sola vez.

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

Pacientes pediátricos

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

Clonadane se administra por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para lactantes y niños (de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal) es de 0,01 a 0,03 mg/kg/día, divididas en dos o tres tomas diarias. La posología se puede aumentar cada tres días de 0,25 a 0,5 mg, como máximo, hasta que se alcance una dosis diaria de mantenimiento de 0,05 a 0,1 mg/kg/día, que las convulsiones estén controladas o que los efectos adversos impidan continuar con los aumentos graduales.

En niños, la dosis máxima no debe exceder 0,2 mg/kg/día.

Niños mayores de 10 años hasta 16 años (o más de 30 kg de peso corporal)

De acuerdo con las dosis determinadas para los niños menores de 10 años y los adultos, la dosis inicial recomendada es de 1 a 1,5 mg/día, dividida en dos o tres tomas diarias. La posología puede aumentarse de 0,25 a 0,5 mg cada tres días hasta que se alcance la dosis de mantenimiento generalmente de 3-6 mg/día

Pacientes de edad avanzada

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Se dispone de datos limitados de ensayos clínicos para el clonazepam en pacientes con trastornos convulsivos mayores de 65 años.

En pacientes de edad avanzada, se debe administrar la dosis más baja posible y el aumento de la dosis debe ser particularmente conservador.

Pacientes con insuficiencia renal

La seguridad y eficacia de Clonadane no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal; sobre la base de criterios farmacocinéticos, no se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con Clonadane. Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada deben recibir la dosis más baja posible.

Instrucciones posológicas especiales

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

El tratamiento con clonazepam, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse en forma abrupta, sino gradualmente.

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

Si toma más cantidad de Clonadane del que debiera

Síntomas

Las benzodiazepinas con frecuencia causan somnolencia (sueño), marcha y movimientos inciertos (ataxia), habla lenta o indistinta (disartria) y movimientos incontrolable e involuntario de los ojos (nistagmo). La sobredosis de clonazepam rara vez pone en riesgo la vida cuando el fármaco es administrado solo, pero puede causar ausencia de reflejos (arreflexia), trastorno común que ocurre cuando la respiración se interrumpe o se hace superficial (apnea), hipotensión (presión baja), depresión cardiorrespiratoria y coma. En general, si el coma sobreviene, tiene una duración de unas pocas horas, pero también puede ser más prolongado y cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Pueden producirse convulsiones en pacientes con concentraciones de medicamento en sangre por encima de las recomendadas. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más graves en los pacientes con enfermedades respiratorias.

Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Tratamiento

El tratamiento de desintoxicación consistirá en monitorización (vigilancia estrecha) de la respiración y de la frecuencia cardíaca y la presión arterial; lavado gástrico, hidratación

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

intravenosa, medidas generales de apoyo y medidas de urgencia en caso de obstrucción de las vías respiratorias. En caso de hipotensión (presión baja), pueden administrarse medicamentos simpaticomiméticos.

Advertencia

El medicamento flumazenil (antagonista benzodiazepínico), no está indicado en pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas. En estos pacientes el flumazenil puede provocar convulsiones.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

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

Hospital Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 int 6217

Indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvida tomar Clonadane

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Por el contrario, debe continuar con la dosis normal.

Si interrumpe el tratamiento con Clonadane

Al cesar la administración puede aparecer síntomas de abstinencia como temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, dolores de cabeza, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios de humor, confusión, irritabilidad y ataques epilépticos que pueden estar asociados con la enfermedad de base.

En casos severos, puede ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico o alucinaciones. Su médico le indicará la reducción gradual de la dosis diaria para evitar síntomas de abstinencia mayores en caso de interrupción abrupta del tratamiento.

No se recomienda, en general, interrumpir bruscamente la medicación sino reducir gradualmente la dosis, de acuerdo con las instrucciones del médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Clonadane puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

Informe inmediatamente a su médico si presenta algunas de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Clonadane.

-Es posible, especialmente al comienzo del tratamiento con Clonadane, que sienta disminución de la capacidad de concentración, somnolencia, que el tiempo de reacción sea más prolongado, mareos o andar inseguro debido a la debilidad muscular. Todas estas reacciones adversas ocurren con relativa frecuencia y son generalmente transitorias y desaparecen durante el tratamiento, en forma espontánea o después de que su médico le indique reducir la dosis. Se pueden evitar parcialmente si la dosis se aumenta lentamente al comienzo del tratamiento.

-En casos raros, también puede sufrir de dolor de cabeza.

-Especialmente durante el tratamiento a largo plazo y con dosis altas, puede experimentar trastornos reversibles como, debilidad en los músculos que se usan para hablar, con lo cual el habla suena lenta y confusa (disartria), reducción de la coordinación de movimientos y trastorno de la marcha (ataxia) y movimientos incontrollables e involuntarios de los ojos (nistagmo).

-Puede presentarse amnesia anterógrada y los efectos amnésicos pueden estar asociados con conductas inadecuadas.

-En algunas formas de epilepsia, es posible un aumento de la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

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

-Es posible que se presente insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco.

-Puede ocurrir depresión respiratoria. Este efecto depresor puede ser más pronunciado en los casos de obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, o cuando reciba otros medicamentos que lo producen. Su médico tendrá especial precaución ajustando la dosis cuidadosamente en su caso particular.

-Otras posibles reacciones adversas son angioedema, edema laríngeo o dolor torácico.

-En lactantes y niños pequeños, Clonadane puede causar mayor secreción salival o bronquial, por lo que se debe realizar monitoreo de las vías aéreas.

-En casos raros, pueden aparecer náuseas y dolores gastrointestinales.

-Pueden ocurrir en casos raros las siguientes reacciones adversas: urticaria, prurito, erupciones cutáneas, pérdida de cabello transitoria (alopecia), cambios en la pigmentación.

-Es posible que se presenten hipotonía muscular o debilidad muscular. Estas reacciones adversas ocurren con relativa frecuencia y son generalmente transitorias y desaparecen durante el tratamiento, en forma espontánea o después de que su médico le indique reducir la dosis. Se pueden evitar parcialmente si la dosis se aumenta lentamente al comienzo del tratamiento.

-Se puede presentar incontinencia urinaria en casos raros.

-También pueden ocurrir casos aislados de disfunción eréctil.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

-Puede padecer de fatiga (cansancio, lasitud), pero esta reacción adversa ocurre con relativa frecuencia y es generalmente transitoria y desaparece durante el tratamiento, en forma espontanea o después de que su médico le indique reducir la dosis. Se pueden evitar parcialmente si la dosis se aumenta lentamente al comienzo del tratamiento

-Durante el tratamiento con Clonadane, se observaron trastornos emocionales y anímicos, estado de confusión y desorientación. Los pacientes con Clonadane pueden desarrollar depresión, que, sin embargo, también puede estar asociada con la enfermedad. Además, se pueden observar cambios de comportamiento como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otros trastornos del comportamiento. En tales casos, usted debe consultar inmediatamente con su médico ya que el uso de Clonadane deba suspenderse. Estas reacciones paradójales son más comunes en niños y pacientes de edad avanzada que en adultos. En casos raros, puede ocurrir un cambio en la libido.

- El tratamiento con benzodiazepinas, incluido Clonadane, puede conducir a una dependencia física y mental. Si por estas razones, debe dejar de tomar Clonadane, debe consultar un tratamiento adicional con su médico.

-El riesgo de caídas y fracturas aumenta en los pacientes que toman sedantes en forma conjunta con Clonadane (incluidas las bebidas alcohólicas) y en pacientes de edad avanzada.

-Si usted desarrolla reacciones de hipersensibilidad al medicamento (erupciones cutáneas, por ejemplo), reacciones alérgicas y anafilaxia, debe consultar inmediatamente con su médico.

-En infantes, puede aparecer pubertad precoz incompleta.

- En casos raros, puede ocurrir una disminución del recuento de plaquetas en sangre (trombocitopenia).

Si usted nota otras reacciones adversas no mencionadas en esta Información para el paciente, informe a su médico.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"

5. CONSERVACIÓN DE CLONADANE

Mantener a temperatura ambiente no superior a 25°C.

Proteger de la humedad.

PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el blíster y en el estuche. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Clonadane (Clonazepam 0,5 mg): Contiene Clonazepam 0,5 mg y los demás excipientes son Lactosa anhidra CD, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina ph 200, estearato de magnesio y óxido de hierro amarillo. Son comprimidos redondos de color amarillo, en envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos

Clonadane (Clonazepam 1 mg): Contiene Clonazepam 1 mg y los demás excipientes son Lactosa anhidra CD, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina ph 200, estearato de magnesio y óxido de hierro rojo. Son comprimidos redondos de color rojizo, en envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos.

Clonadane (Clonazepam 2 mg): Contiene Clonazepam 2 mg y los demás excipientes son Lactosa anhidra CD, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina ph 200 y estearato de magnesio. Son comprimidos redondos de color blanco, en envases conteniendo 20, 30, 50 o 60 comprimidos.

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”.

“MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 60.003

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43, Avellaneda. Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en Dean Funes 353, Avellaneda



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2024-14936195 inf pac

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:38:53 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.03.27 19:38:54 -03:00