



*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°

12.113

BUENOS AIRES, 12 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004427-10-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLONAGIN BALIARDA 0,25mg - 0,5mg - 1mg - 2mg / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS BIRANURADOS; CLONAGIN BALIARDA SL / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES; CLONAGIN BALIARDA / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: GOTAS - INYECTABLE; aprobada por Certificado N° 46.566.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N°

2373

Que a fojas 130 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLONAGIN BALIARDA 0,25mg – 0,5mg – 1mg – 2mg / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS BIRANURADOS; CLONAGIN BALIARDA SL / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES; CLONAGIN BALIARDA / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: GOTAS – INYECTABLE; aprobada por Certificado N° 46.566 y Disposición N° 5667/97, propiedad de la firma BALIARDA S.A., cuyos textos constan de fojas 69 a 81, 82 a 94 y 95 a 107.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5667/97 los prospectos autorizados por las fojas 69 a 81, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



*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° 2373

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 46.566 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004427-10-4

DISPOSICION N°

js

2373

DR. CARLOS CHIALE  
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 DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 2567/97 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 46.566 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BALIARDA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLONAGIN BALIARDA 0,25mg – 0,5mg – 1mg – 2mg / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS BIRANURADOS; CLONAGIN BALIARDA SL / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES; CLONAGIN BALIARDA / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica: GOTAS – INYECTABLE.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5667/97.-	Prospectos de fs. 69 a 81, 82 a 94 y 95 a 107, corresponde desglosar de fs. 69 a 81.-

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



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
BALIARDA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 46.566 en la Ciudad de Buenos  
Aires, a los días....., del mes de..... de 2010  
**12 MAY 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-004427-10-4

DISPOSICIÓN N°

js

23731

**DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.**

7 3 7 31



Proyecto de Prospecto

**CLONAGIN BALIARDA 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2 mg** Comprimidos birranurados  
**CLONAGIN BALIARDA** Gotas  
**CLONAGIN BALIARDA SL** Comprimidos sublinguales  
**CLONAGIN BALIARDA** Inyectable

**CLONAZEPAM**

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada – Lista IV

**FORMULA:**

**Clonagin Baliarda 0,25 mg**

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam	0,25 mg
Excipientes:	
Ludipress	167,6 mg
Ac-Di-Sol	6,0 mg
Talco	3,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Laca amarillo de quinolina	110 µg
Laca azul brillante	20,6 µg
Laca amarillo ocase	20,6 µg

**Clonagin Baliarda 0,5 mg**

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam	0,50 mg
Excipientes:	
Ludipress	167,50 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Talco	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg

**Clonagin Baliarda 1 mg**

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam	1,00 mg
Excipientes:	
Ludipress	167,00 mg
Croscarmelosa sódica	6,00 mg
Talco	3,00 mg
Estearato de Magnesio	3,00 mg

Dra. Estela Ferreyra  
ApoDERada

DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



Laca de Amarillo Quinolina 0,20 mg

**Clonagin Baliarda 2 mg**

Cada comprimido birranurado contiene:

Clonazepam 2,00 mg

Excipientes:

Ludipress 166,00 mg

Croscarmelosa sódica 6,00 mg

Talco 3,00 mg

Estearato de Magnesio 3,00 mg

Laca de Azul Brillante 0,03 mg

**Clonagin Baliarda Gotas**

Cada ml contiene:

Clonazepam 2,5 mg

Excipientes:

Esencia de durazno 2,0 mg

Ciclamato de sodio 3,0 mg

Sacarina sódica 1,5 mg

Ácido Cítrico 1,37 mg

Citrato de sodio dihidrato 0,55 mg

Butilhidroxitolueno 0,1 mg

Butilhidroxianisol 0,1 mg

Agua purificada 3,0 mg

Propilenglicol c.s.p. 1,0 ml

**1ml = 25 gotas**

**Clonagin Baliarda SL Comprimidos sublinguales**

Cada comprimido sublingual contiene:

Clonazepam 0,25 mg

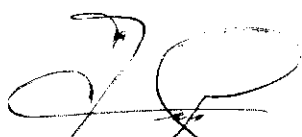
Excipientes:

Ludipress 33,07 mg

Aspartame 0,08 mg

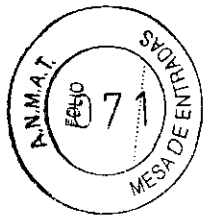
Croscarmelosa sódica 5,00 mg

Estearil fumarato de sodio 1,60 mg

  
Dra. Estela Ferrer  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475

2373



### **Clonagin Baliarda** Inyectable

Cada ampolla con principio activo contiene:

Clonazepam 1,0 mg

Excipientes:

Etolol 159,0 mg

Alcohol bencílico 30,0 mg

Ácido acético c.s.p. pH 3,0 – 4,0

Propilenglicol c.s.p. 1,0 ml

Cada ampolla solvente contiene:

Agua para inyectables c.s.p. 1,0 ml

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Ansiolítico. Anticonvulsivante.

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

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

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

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

#### **FARMACOCINÉTICA:**

Absorción:

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

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

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

Distribución:

Clonazepam se une a proteínas plasmáticas en un 85% aproximadamente. El volumen medio de distribución de clonazepam se calcula en unos 3 l/kg.

  
Dra. Estela Ferrera  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.475



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

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

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

#### Metabolismo:

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

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

#### Excreción:

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

#### *Farmacocinética en situaciones clínicas particulares:*

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

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

#### **INDICACIONES:**

- Trastornos de Ansiedad: Trastorno de angustia (Ataque de Pánico) con o sin agorafobia (DSM-IV).
- Ausencias (Petit mal) refractarias a succinimidas.
- Síndrome de Lennox-Gastaut (variante del petit mal), como monoterapia o como terapia coadyuvante.
- Crisis akinéticas y mioclónicas.

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

#### Vía inyectable (iv):

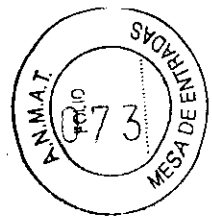
Tratamiento de emergencia en el estado de mal o status epiléptico, como alternativa a otras benzodiazepinas.



Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



---

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

### **Vía oral:**

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

#### *Trastornos epilépticos:*

##### *Adultos:*

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

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

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

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

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

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

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

##### *Niños mayores de 10 años (ó con peso > 30 kg):*

Dosis inicial: 1 - 2 mg/día

Dosis de mantenimiento: 1,5 - 3 mg/día fraccionados en dos o 3 tomas.

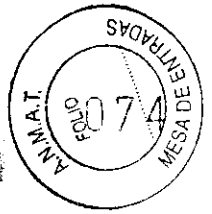
#### *Trastornos de angustia:*

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

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

Daniel Villalba  
Abogado

DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
11 34 475



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

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

La duración del tratamiento con benzodiazepinas oscila entre 4 y 12 semanas, incluyendo el período de eliminación del fármaco. Por lo tanto, en caso de prescribirse Clonagin Baliarda durante períodos prolongados deberá reevaluarse periódicamente la utilidad del fármaco en forma individual de acuerdo con la respuesta de cada paciente.

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

Los pacientes geriátricos son particularmente sensibles a los efectos depresores centrales. La dosis diaria inicial no debe exceder los 0,5 mg/día divididos en 3 ó 4 tomas.

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

#### **Vía inyectable:**

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

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

Dosis inicial:

- Lactantes y niños: 0,5 mg (½ ampolla) por inyección intravenosa lenta.
- Adultos: 1 mg (1 ampolla) vía i.v. lenta.

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

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

#### *Modo de administración:*

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

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

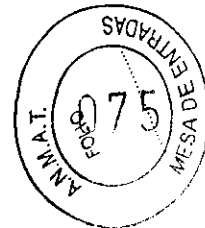
Para la infusión endovenosa lenta, Clonagin Baliarda (Inyectable) puede ser diluido a razón de 1 ampolla (1 mg) en 85 ml de uno de los siguientes medios: cloruro de sodio 0,9 %, cloruro de sodio 0,45 % + glucosa 2,5 %, glucosa 5 %, glucosa 10 %. Las mezclas obtenidas son estables durante 12 horas a temperatura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



Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



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

*Duración del tratamiento:*

La duración del tratamiento con Clonagin Baliarda por vía inyectable dependerá de la naturaleza de la enfermedad y de su respuesta terapéutica. En muchos casos, el tratamiento puede continuarse con Clonazepam por vía oral.

El clonazepam puede ser en parte adsorbido en el material de PVC. Es por ello que se recomienda preparar la solución para infusión en envases de vidrio o, en caso del empleo de envases de PVC, infundir la mezcla inmediatamente a una velocidad  $\geq 60$  ml / h.

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

**CONTRAINDICACIONES:**

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

**ADVERTENCIAS:**

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


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

*Interferencia con la función cognitiva y el desempeño motor.*

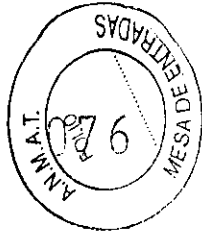
Deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de clonazepam puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades durante el tratamiento.

*Abuso y dependencia:*

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

  
Dra. Estela Freyre  
Asesora

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



Riesgo de reducción de dosis: la disminución rápida de la dosis o la suspensión abrupta de su administración puede, al igual que con otras benzodiazepinas, dar lugar a la aparición de síntomas de abstinencia de similares características que los observados con barbitúricos y alcohol.

Síntomas por discontinuación: alucinaciones, trastornos de la conducta, calambres musculares y abdominales, temblor, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, y en casos más severos convulsiones o psicosis. Los síntomas más severos se presentaron en pacientes tratados con dosis excesivas de benzodiazepinas durante períodos prolongados. Se han reportado síntomas de abstinencia más leves (disforia e insomnio) luego de la interrupción abrupta de un tratamiento con dosis terapéuticas de benzodiazepinas durante varios meses.

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

*Consideraciones generales respecto al uso de anticonvulsivantes durante el embarazo:*

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

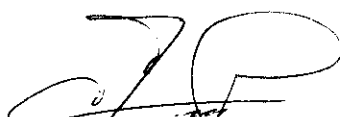
En aquellos casos en que la severidad y frecuencia de las convulsiones son tales que la interrupción del medicamento no pone en peligro la vida de la paciente, puede considerarse la suspensión de la droga antes o durante el embarazo, no obstante, no puede afirmarse que aún las convulsiones más leves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

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

*Consideraciones generales respecto del uso de benzodiazepinas durante el embarazo:*

Diversos estudios han sugerido una mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el embarazo.

El tratamiento con benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo o durante el parto, puede provocar: alteraciones en la frecuencia cardíaca, hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria, y

  
Dr. Estela Berroera

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

dificultades en la succión en el neonato. Asimismo en estos niños existe el riesgo de que experimenten síntomas de abstinencia durante el período postnatal.

Antes de iniciar la terapia con clonazepam se deberá considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil pueda estar embarazada. Si la paciente quedara embarazada durante el tratamiento con clonazepam, deberá advertírsele sobre el riesgo potencial para el feto.

**Clonazepam no deberá utilizarse durante el embarazo como ansiolítico.**

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

#### **PRECAUCIONES:**

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

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

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

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

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

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

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



Dra. Estela Ferrero  
Apoderada



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



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

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

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

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

#### ***Interacciones medicamentosas:***

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

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

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

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

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

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

#### ***Drogas inductoras / inhibidoras del citocromo P-450:***

Fenitoína, carbamazepina y fenobarbital inducen el metabolismo del clonazepam ocasionando una disminución del 30 % en sus niveles plasmáticos. Clonazepam no parece alterar la farmacocinética de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital.

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

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

  
Dra. Estela Perreyra  
ApoDERADA

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14,475

Los efectos adversos más frecuentemente observados se asocian con la depresión del SNC: somnolencia, ataxia, trastornos de comportamiento.

Con menor frecuencia se han reportado:

*Psiquiátricos:* obnubilación, disminución de la capacidad intelectual, depresión, trastornos de la memoria, insomnio, confusión, alucinaciones, histeria, aumento o disminución de la libido, psicosis, intentos suicidas (con mayor probabilidad en pacientes con historia de trastornos psiquiátricos), despersonalización, sueño excesivo, labilidad emocional. Reacciones paradójales: excitación, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, ansiedad, hostilidad, trastornos del sueño, pesadillas (especialmente en niños y ancianos).

*Neurológicos:* temblor, vértigo, mareos, cefaleas, disartria, dificultad en el habla, visión borrosa, nistagmo, diplopia, depresión respiratoria, movimientos oculares anormales, hipotonía, hemiparesia, afonía, movimientos coreiformes, disidiococinesia, trastornos de la coordinación, coma.

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

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

*Genitourinarios:* disuria, nicturia, retención urinaria, enuresis, frecuencia miccional; raramente incontinencia. En la mujer: dismenorrea, colpitis. En el hombre: impotencia, eyaculación retardada.

*Cardiovasculares:* palpitaciones.

*Musculoesqueléticos:* mialgia, debilidad muscular.

*Hematopoyéticos:* anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

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

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

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

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

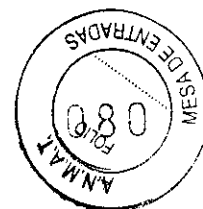


Dra. Estela Ferreyra  
Apoecrada



DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14,475





### **SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

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

Puede ser de utilidad la administración de flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, para revertir total o parcialmente el efecto sedante. Cuando una sobredosis de benzodiazepinas es conocida o sospechada previamente a la administración de flumazenil, se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar. Especialmente en pacientes tratados con benzodiazepinas durante períodos prolongados, el empleo de flumazenil se ha asociado con convulsiones. Flumazenil es un adyuvante, no un sustituto, del tratamiento de sobredosis de benzodiazepinas. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitoreados por reedación, depresión respiratoria u otro efecto residual benzodiazepínico durante un período apropiado luego del tratamiento.

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

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

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

### **PRESENTACIÓN:**

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

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

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

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

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

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

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

**Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 46566

  
Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

  
DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 14.475



Condiciones de conservación:

**Clonagin Baliarda 0,25 mg / 0,5 mg / 1 mg / 2mg – Clonagin Baliarda SL:** Almacenar en lugar seco, a temperatura no superior a 30°C.

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

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

Director Técnico: Felisindo Rodríguez, Farmacéutico

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

Última revisión ....../....../....

Dra. Estela Ferreyra  
Apoderada

DANIEL VILLALBA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
C.I.N. 20.575