

GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

PMN/TTA/RPH/VEY/CLC/spp
B11/Ref.: 14635/03

20.03.2004*001822

SANTIAGO,

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: La presentación de Mintlab Co. S.A., por la que solicita registro sanitario, de acuerdo a lo señalado en el artículo 42° del D.S. N° 1876/95, del Ministerio de Salud, para el producto farmacéutico **CLONAZEPAM COMPRIMIDOS 2 mg**, para los efectos de su fabricación y venta en el país, el que será fabricado por Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., de acuerdo a convenio de fabricación suscrito entre las partes; el acuerdo de la Novena Sesión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Similares, de fecha 04 de Marzo del 2004; el Informe Técnico respectivo; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos; y del Reglamento de Productos Psicotrópicos, aprobados por los decretos supremos 1876 de 1995 y 405 de 1983, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud y los artículos 37° letra b) y 39° letra b) del decreto ley N° 2763 de 1979, dicto la siguiente:

R E S O L U C I O N

1.- INSCRIBASE en el Registro Nacional de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos bajo el N° **F-13.557/04**, el producto farmacéutico **CLONAZEPAM COMPRIMIDOS 2 mg**, a nombre de Mintlab Co. S.A., para los efectos de su fabricación y venta en el país, en las condiciones que se indican:

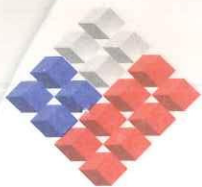
a) Este producto será fabricado como producto terminado por los Laboratorios de Producción de propiedad de Mintlab Co. S.A., ubicado en Nueva Andrés Bello N° 1940-1960, Independencia, Santiago y/o Laboratorios Saval S.A., ubicado en Panamericana Norte N° 4600, Renca, Santiago, por cuenta de Mintlab Co. S.A., quien efectuará la distribución y venta como propietario del registro sanitario.

b) La fórmula aprobada corresponde a la siguiente composición y en la forma que se señala:

Cada comprimido contiene:

Clonazepam	2,000 mg + 3% exceso
Lauril sulfato de sodio	2,200 mg
Croscarmelosa sódica	4,400 mg
Colorante FD&C amarillo N° 6, laca	0,088 mg
Dióxido silícico coloidal	1,300 mg
Estearato de magnesio	2,200 mg
Celulosa microcristalina	105,000 mg
Lactosa monohidrato c.s.p.	220,000 mg

c) Período de eficacia: 24 meses, almacenado a no más de 25°C.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

- d) Presentación: Estuche de cartulina impreso ó caja de cartón más etiqueta impresa, que contiene 5, 10, 15, 20, 25 ó 30 comprimidos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso.

Envase clínico: Caja de cartón impresa, que contiene 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500 ó 1000 comprimidos en blister de PVDC ámbar y aluminio impreso.

Los envases clínicos están destinados al uso exclusivo de los Establecimientos Asistenciales y deberán llevar en forma destacada la leyenda "ENVASE CLINICO SOLO PARA ESTABLECIMIENTOS ASISTENCIALES" y "SUJETO A CONTROL DE PSICOTROPICOS" además de una estrella de color verde de tamaño no inferior a la sexta parte de su superficie principal y dispensarse bajo las condiciones reglamentarias correspondientes.

- e) Condición de venta: "BAJO RECETA MEDICA RETENIDA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A".

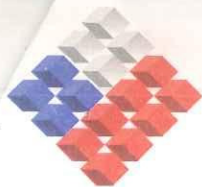
2 - Los rótulos de los envases, folleto de información al profesional y folleto de información al paciente aprobados, deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en el anexo timbrado de la presente Resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento, debiendo incluir además en los rótulos la leyenda en letras negras sobre fondo blanco "Sujeto a Control de Psicotrópicos" y una estrella de cinco puntas de color verde y de tamaño no inferior a la sexta parte de su superficie principal, sin perjuicio de respetar lo dispuesto en el Arts. 49° del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de Uso Médico y Cosméticos y en los Arts. 19° y 33° del Reglamento de Productos Psicotrópicos.

3 - La indicación aprobada para este producto es:

- Tratamiento de primera línea en las ausencias típicas (Petit Mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y las convulsiones atónicas.
- Tratamiento de tercera línea en las convulsiones tónico - clónicas (Grand Mal), convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones generalizadas tónica-clónicas secundarias.
- Tratamiento de crisis de pánico.

4.- EL producto y su principio activo **CLONAZEPAM** son psicotrópicos y están sujetos a las disposiciones legales que establece el Reglamento de Productos Psicotrópicos, decreto supremo N° 405 de 1983 del Ministerio de Salud, las cuales deben considerarse y respetarse fehacientemente.

5.- Las especificaciones de calidad del producto terminado deberán conformar al anexo timbrado adjunto y cualquier modificación deberá comunicarse oportunamente a este Instituto.



GOBIERNO DE CHILE
MINISTERIO DE SALUD

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA

6.- Mintlab Co. S.A. y/o Laboratorios Saval S.A., se responsabilizarán, cuando corresponda, del almacenamiento y control de calidad de materias primas, material de envase-empaque, producto en proceso y terminado envasado, debiendo inscribir en el Registro General de Fabricación las etapas ejecutadas, con sus correspondientes boletines de análisis, sin perjuicio de la responsabilidad que le compete a Mintlab Co. S.A., como propietario del registro sanitario.

7.- La prestación de servicios autorizada deberá figurar en los rótulos, individualizando con su nombre y dirección al fabricante, debiendo anotar además el número de partida o serie correspondiente.

8.- El titular del registro sanitario, o quien corresponda, deberá solicitar al Instituto de Salud Pública de Chile el uso y/o disposición de las materias primas, para permitir su distribución y venta, en conformidad a las disposiciones de la Ley N° 18164 y de los Decretos Supremos N°s 405 de 1983 y 1876 de 1995, ambos del Ministerio de Salud.

9.- Mintlab Co. S.A., deberá comunicar a este Instituto la comercialización de la primera partida o serie que se fabrique de acuerdo a las disposiciones de la presente Resolución, adjuntando una muestra en su envase definitivo.

ANOTESE Y COMUNIQUESE

R. Salinas



DR. RODRIGO SALINAS RÍOS
DIRECTOR

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE

DISTRIBUCION:

- Mintlab Co. S.A.
- Laboratorios Saval S.A.
- Dirección I.S.P.
- CISP
- Unidad de Computación
- Sección Estupefacientes
- Archivo



[Signature]
Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL

CLONAZEPAM COMPRIMIDOS 2,0 mg

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
Nº Def: 14635/03
SECCION REGISTRO

10 MAR 2004

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA
Departamento de Control Nacional
Registro Nº F-13553/04

COMPOSICIÓN:

Cada Comprimido contiene:

Clonazepam 2 mg

Excipientes: Lauril sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, colorante FD&C amarillo N° 6 laca, dióxido silícico coloidal, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato.

PRESENTACION.

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón con etiqueta impresa que contiene blister de PVDC ámbar / aluminio impreso con comprimidos de Clonazepam 2 mg.

CATEGORIA.

Anticonvulsivo. Tranquilizante menor benzodiazepínico, ansiolítico.

INDICACIONES

- Tratamiento de primera línea en las ausencias típicas (Petit Mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), convulsiones mioclónicas y las convulsiones atónicas.
- Tratamiento de tercera línea en las convulsiones tónico – clónicas (Grand Mal), convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones generalizadas tónica-clónicas secundarias.
- Tratamiento de crisis de pánico.

POSOLOGIA.

Clonazepam se administra por vía oral. La dosis debe ser cuidadosa y lentamente individualizada para cada paciente, según la severidad de los síntomas y su respuesta. Como anticonvulsivante: La dosis oral inicial usual en adultos de Clonazepam es de 0,5 mg 3 veces al día, la que puede ir incrementándose en 0,5 – 1 mg cada 3 días hasta lograr el control de las crisis con los mínimos efectos adversos. La dosis usual máxima es de 20 mg diarios, administrados en dosis divididas. La dosis de mantención debe ajustarse para cada paciente según la respuesta individual, por lo general suele ser suficiente 3-6 mg diarios. La dosis total diaria debe dividirse en 3 dosis iguales. Se aconseja llegar a la dosis de mantención al cabo de 1-3 semanas de tratamiento. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento la dosis diaria total puede administrarse en una sola toma antes de acostarse.

La dosis pediátrica usual en niños menores de 10 años es de 0,01 – 0,03 mg/kg/día fraccionados en 2 o 3 veces. La dosis puede incrementarse en no más de 0,5 mg cada 3 días hasta lograr el control de las crisis con los mínimos efectos adversos. La dosis pediátrica de mantención no debe exceder de 0,2 mg/kg al día.

En el tratamiento de pánico, la dosis inicial usual en adultos es de 0,25 mg dos veces al día, la que puede ser incrementada a 1 mg diario después de 3 días. La dosis usual no excede de 4 mg diarios.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Si se desea discontinuar la terapia, la dosis debe disminuirse en forma gradual, especialmente en tratamiento a largo plazo o altas dosis para prevenir la precipitación de convulsiones, status epiléptico o síndrome de abstinencia.

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

FARMACOLOGIA.

Mecanismo de Acción.

La acción farmacológica de Clonazepam es similar a otros derivados de benzodiazepinas. El mecanismo de acción con que Clonazepam ejerce su efecto anticonvulsivo, sedante y antipánico no es conocido. Sin embargo, estaría relacionado con su capacidad para aumentar la actividad del ácido γ aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervios central.

FARMACOCINETICA.

Absorción.

Clonazepam es rápida y bien absorbido desde del tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad es de 90 %. El comienzo de la acción ocurre usualmente dentro de 20 – 60 minutos y su duración es de 6 – 8 horas en niños y jóvenes y de más de 12 horas en adultos. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas después de ingerido el medicamento.

Distribución.

Clonazepam se une aproximadamente en un 85 % a proteínas plasmáticas. Como otras benzodiazepinas, aparentemente cruza la barrera hematoencefálica y la placenta. El volumen medio de distribución es de 3 L/Kg.

Eliminación.

La vida media de eliminación de la droga es de 18,7 - 39 horas. Clonazepam se metaboliza en el hígado a varios metabolitos incluyendo 7-aminoclonazepam, 7-acetaminoclonazepam y 3-hidroxiderivados de estos metabolitos y de Clonazepam. Los metabolitos se eliminan por el riñón principalmente como los conjugados glucuronidos y/o sulfatos.

Sólo una pequeña cantidad de la droga es excretada como droga inalterada.

En los pacientes geriátricos o con enfermedad hepática la vida de eliminación puede prolongarse.

INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.

Precauciones.

Se debe advertir a los pacientes que Clonazepam puede afectar su capacidad para ejecutar actividades que requieran de alerta mental o coordinación física, como por ejemplo: operar máquinas o conducir vehículos.

Debido a que Clonazepam puede producir dependencia física y psicológica, a los pacientes se les debe advertir que consulten a su médico antes de aumentar la dosis o discontinuar la terapia abruptamente.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

Clonazepam debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades renal o hepática, insuficiencia pulmonar crónica, apnea del sueño y enfermedad mental.

Este medicamento contiene lactosa, precaución en pacientes intolerantes a la lactosa.

Este producto debe utilizarse con precaución en las siguientes situaciones: ataxia medular, ataxia cerebelosa, alcoholismo agudo, intoxicación aguda por drogas, insuficiencia hepática grave.

En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho agudo o predisposición, puede producir agravamiento debido al posible efecto anticolinérgico de la droga.

Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

En caso de hiperkinesia, pueden ocurrir reacciones paradójicas.

En casos comprobados o probables de apnea del sueño, esta condición puede ser exacerbada.

La dosis debe ajustarse individualmente con especial cuidado en pacientes con neumopatías o hepatopatías, así como quines están recibiendo antiepilépticos u otros fármacos de acción central.

Los pacientes con alteraciones orgánicas cerebrales pueden ser más sensibles a los efectos depresores del medicamento.

No debe suspenderse en forma brusca el tratamiento con clonazepam en pacientes epilépticos ya que podría provocar la aparición de un estado epiléptico. De ser necesario, la reducción de la dosis o suspensión de ella debe ser en forma paulatina.

Para evitar la aparición de efectos secundarios al comienzo del tratamiento, es muy importante comenzar el tratamiento en bajas dosis y aumentar gradualmente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que sea adecuada.

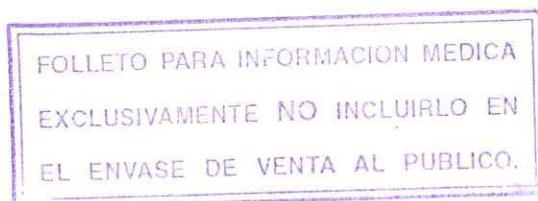
Antes de asociar el medicamento a una pauta antiepiléptica previa, es preciso tener en cuenta que el empleo de múltiples anticonvulsivantes puede provocar aumento de efectos secundarios.

Contraindicaciones.

Clonazepam está contraindicado en pacientes con alergia a la droga, a otra benzodiazepina o a cualquier componente de la formulación. Además está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, miastenia gravis.

Uso en embarazo y lactancia.

Debido a que no se ha establecido la seguridad de uso de Clonazepam durante el embarazo y la lactancia, sólo se administrará cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.



Interacciones con otros fármacos.

Depresores del Sistema Nervioso Central.

Con el uso concomitante de Clonazepam y otros depresores del sistema central, incluyendo otros anticonvulsivantes y alcohol, puede ocurrir una depresión del sistema nervioso central aditiva.

La administración simultánea de inductores enzimáticos, como barbitúricos, hidantoínas o carbamazepina, puede aumentar el metabolismo de clonazepam.

La administración conjunta de clonazepam y fenitoína o primidona puede aumentar la concentración sérica de estos dos últimos fármacos.

Se ha reportado colapso con paro respiratorio y/o cardíaco en pacientes bajo tratamiento simultáneo con clozapina.

REACCIONES ADVERSAS.

Sistema nervioso central.

Los efectos adversos sobre el SNC más frecuentes son: sedación, somnolencia, ataxia o hipotonía y cambios en la conducta principalmente en niños, incluyendo agresividad, irritabilidad, agitación e hiperquinesis. Los efectos adversos del SNC usualmente ocurren durante los primeros días de la terapia y disminuyen al continuar con la terapia o al reducir la dosis.

Para minimizar los efectos adversos, se recomienda iniciar el tratamiento con bajas dosis e ir aumentando gradualmente la dosis en un periodo de 2 semanas y administrar la droga en dosis divididas durante el día.

Los efectos adversos neurológicos también incluyen: movimiento anormal de los ojos, coma, dolor de cabeza, depresión respiratoria, mareos, vértigo, confusión, depresión mental, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis, dolor y calambres musculares.

Los pacientes geriátricos, debilitados, niños, y pacientes con enfermedad al hígado o albúmina sérica baja están más propensos a experimentar reacciones adversas al SNC.

Efectos respiratorios.

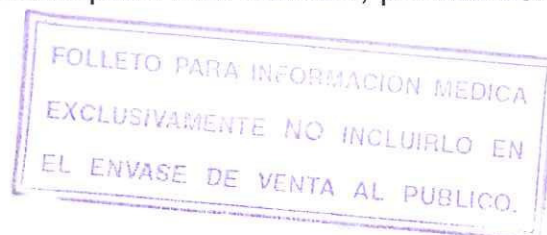
Se ha reportado aumento de la salivación, congestión del pecho, rinorrea, acortamiento de la respiración.

Efectos gastrointestinales y hepáticos.

Se incluye: constipación, diarrea, gastritis, aumento o disminución del apetito, náusea, sequedad de la boca, dispepsia, hepatomegalia y aumento de la concentración de enzimas.

Efectos dermatológicos.

Puede ocurrir en pacientes en tratamiento con Clonazepam: rash cutáneo, pérdida del cabello, hirsutismo, edema facial y de tobillos.



Otros efectos.

También pueden ocurrir las siguientes reacciones adversas: trastornos genitourinarios, anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, palpitaciones, deshidratación, fiebre.

Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o síquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento, y es elevado en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

INFORMACION TOXICOLOGICA.

La posibilidad de que ocurra una dependencia física o psicológica debe ser considerada especialmente cuando Clonazepam se administra a pacientes alcohólicos o con dependencia de otras drogas.

Al discontinuar la terapia en forma abrupta en pacientes con dependencia física (usualmente en pacientes quienes han recibido la droga por un período extenso de tiempo) puede producir severos síntomas de abstinencia incluyendo convulsiones, psicosis, alucinaciones, cambios de conducta, agitación, irritabilidad, temblores, calambres musculares y abdominales, insomnio.

El tratamiento por de la dependencia física de consiste en una suspensión cuidadosa y gradual de la droga usando una reducción programada de la dosis.

En caso de intoxicación hay que tener presente la hipótesis de que el paciente haya ingerido más de un producto. Medidas terapéuticas: monitorización de la respiración, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, lavado gástrico, hidratación, medidas generales de apoyo y medidas de urgencia en caso de obstrucción de las vías respiratorias.

El antagonista Lanexat (flumazenil) no está indicado en los pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas, pues el antagonismo benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA.

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 2000.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

USP DI®, Vol. II, Micromedex Inc., 19ed., Englewood, USA, 1999.

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIRLO EN
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.