



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CLONAZEPAM

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Derivados de benzodiazepinas.
Código ATC: N03AE01.

3.1. Farmacodinamia

El clonazepam es un derivado de benzodiazepina con actividad ansiolítica, sedante, miorelajante y anticonvulsivante similar a la de otros miembros de ese grupo terapéutico. Aunque no se conoce con exactitud el modo de acción, se postula que sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) son mediados por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). La evidencia experimental sugiere que el clonazepam se une a sitios de reconocimiento específico de benzodiazepinas acoplados al receptor post-sináptico de GABA (subtipo GABA-A) generando con ello un aumento de la afinidad del neurotransmisor por dicha estructura. Al interactuar el GABA con su receptor (GABA-A) se produce el ingreso de iones cloruro al interior de la neurona causando su hiperpolarización y la consecuente reducción de su excitabilidad. La depresión central resultante (por aumento de la actividad del GABA) puede variar, según la dosis de clonazepam que se emplee, desde una sedación leve hasta hipnosis o coma profundo. El fármaco no actúa sobre los otros subtipos del receptor de GABA (GABA-B o GABA-C).

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral el clonazepam se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 90% y produce niveles séricos pico en 1 - 4 horas.

Se une a proteínas plasmáticas en un 85% y se distribuye ampliamente en el organismo (Vd: 3 L/kg), incluyendo al SNC. Difunde a la leche materna y se estima que atraviesa la placenta.

Se metaboliza extensamente en el hígado (vía citocromo P-450 y posterior glucuronidación y sulfatación) dando lugar a conjugados inactivos que se excretan en un 50 - 70% por la orina, junto a menos de un 2% de clonazepam

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

inalterado, y 10 - 30% con las heces. Su vida media de eliminación se ubica entre las 30 y 40 horas.

No se ha estudiado su cinética en pacientes de edad avanzada o en presencia de insuficiencia hepática y/o renal.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios en animales para evaluar la carcinogenicidad del clonazepam. Las pruebas realizadas para determinar su genotoxicidad son insuficientes y no permiten establecer conclusiones.

Los estudios de fertilidad en ratas expuestas a dosis orales de clonazepam equivalentes a 5 veces la dosis máxima recomendada como anticonvulsivante en humanos demostraron una disminución de la tasa de embarazos y de la supervivencia de las crías hasta el destete.

Los estudios de reproducción mostraron malformaciones en conejos (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras fundidas y defectos en extremidades) con dosis equivalentes a 0,2 veces la recomendada como anticonvulsivante en humanos. Sin embargo, en ratones y ratas con dosis superiores (4 y 20 veces, respectivamente, la recomendada como anticonvulsivante en humanos) no hubo evidencias de toxicidad embriofetal.

4. INDICACIONES

Adultos

Tratamiento de la crisis epiléptica tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.

Tratamiento de la crisis epiléptica del tipo pequeño mal.

Tratamiento del trastorno de pánico.

Niños y adolescentes

Tratamiento de la crisis epiléptica del tipo pequeño mal

Tratamiento de la crisis epiléptica tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento de la crisis de epiléptica

Dosis inicial: 0,5 mg cada 8 horas, esta dosis puede aumentar en 0,5 mg cada 3 días hasta que las crisis convulsivas estén controladas o hasta que los efectos adversos impidan seguir aumentando la dosis.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Aumento de dosis: 0,5 - 1 mg cada 72 horas.
Dosis de mantenimiento: 4 - 8 mg/día, dividida cada 8 horas.
Dosis máxima: 20 mg/día.

Trastorno de pánico

Dosis inicial: 0,5 mg cada 12 horas.
Aumento de dosis: 0,5 mg cada 72 horas.
Dosis de mantenimiento: 1 - 2 mg/día, dividida cada 12 horas.

Niños y adolescentes

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

Dosis inicial: 0,01 - 0,03 mg/kg/día, divididos cada 8 - 12 horas.
Aumento de dosis: 0,25 - 0,5 mg cada 72 horas.
Dosis de mantenimiento según requerimiento del paciente: 0,1 mg/kg/día.
Dosis máxima: 0,2 mg/kg/día.

Niños y adolescentes de 10 - 16 años

Dosis inicial: 1 - 1,5 mg/kg/día, divididos cada 8 - 12 horas.
Aumento de dosis: 0,25 - 0,5 mg cada 72 horas.
Dosis de mantenimiento según requerimiento del paciente: 3 - 6 mg/kg/día.
Dosis máxima: 6 mg/kg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosificación.

Insuficiencia hepática

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia leve a moderada. En casos de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Dado que estos pacientes son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar limitaciones funcionales que podrían comprometer la depuración del fármaco e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos iniciar tratamiento con la dosis efectiva más baja posible y ajustarla gradualmente con base en la respuesta clínica y tolerancia particular de cada paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Tableta, comprimidos

Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas. Para el tratamiento de las crisis epilépticas tipo pequeño mal, la dosis total diaria de clonazepam se fracciona en partes iguales y administra cada 8 horas. Si las fracciones no son iguales, se recomienda administrar la más grande por la noche antes de dormir.

Solución oral (gotas)

Las gotas se deben mezclar con agua, té o zumos de frutas y se administrarán con una cuchara. Nunca deben administrarse las gotas directamente desde el envase a la boca.

Para el tratamiento de los trastornos de pánico, la dosis total diaria de clonazepam se fracciona en 2 fracciones iguales y administra cada 12 horas; alternativamente, puede administrarse la dosis diaria por la noche antes de dormir.

Clonazepam puede administrarse simultáneamente con 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 ser suspendido de forma brusca, sino que se irá retirando de forma gradual.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Las mismas se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables.

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: Anafilaxia.

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos psiquiátricos

Raras: Aumento o disminución de la libido,

Frecuencia no conocida: Trastornos emocionales, cambios de humor, confusión, desorientación, depresión, (también puede estar asociada a la enfermedad subyacente), reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirios, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hipercinesia, comportamiento inadecuado y otros trastornos del comportamiento.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Dificultad de concentración, somnolencia, tiempo de reacción prolongado, disminución del tono muscular, mareos, ataxia.

Raras: Cefalea.

Muy raras: Convulsiones generalizadas.

Frecuencia no conocida: Disartria, amnesia anterógrada y efectos amnésicos que pueden estar asociados a un comportamiento inadecuado, aumento de la frecuencia de las convulsiones en determinadas formas de epilepsia.

Trastornos oculares

Frecuentes: Nistagmo.

Frecuencia no conocida: Visión borrosa, diplopía.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardíaca, paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Raras: Náuseas, malestar epigástrico, dolor abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: Urticaria, prurito, sarpullido, pérdida temporal del cabello, alteración de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Raras: Incontinencia urinaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Fatiga.

Otros efectos no deseados en niños y adolescentes:

Trastornos endocrinos: Se han descrito casos aislados de desarrollo prematuro y reversible de los caracteres sexuales secundarios (pubertad precoz incompleta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en los lactantes y niños pequeños puede causar un aumento de la producción de saliva o de hipersecreción bronquial.

Estas reacciones paradójicas son más comunes en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada, que en adultos.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La coadministración de clonazepam y fármacos depresores del SNC (como: analgésicos narcóticos, ansiolíticos, antidepresivos, barbitúricos, anestésicos, antipsicóticos, antiepilépticos y antihistamínicos con efectos sedantes) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo. Su combinación con agonistas opiáceos, específicamente, puede conducir a sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte.

Los medicamentos inhibidores del citocromo P-450 (como: ketoconazol, itraconazol y cimetidina) podrían disminuir el metabolismo hepático del clonazepam y, con ello, aumentar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas. Por el contrario, inductores de dicho sistema enzimático (como: fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) podrían reducir los niveles séricos del clonazepam y comprometer su eficacia terapéutica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito con clonazepam.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso de antiepilépticos en general, incluido el clonazepam, se ha asociado a la posibilidad de ideación y conducta suicida en algunos pacientes. Debido a ello, durante el tratamiento con este producto se debe prestar especial atención a la ocurrencia de depresión (o de su agravamiento si ya existía), inestabilidad emocional y cambios o alteraciones repentinas de conducta en los pacientes, dado que dichas reacciones podrían vincularse al riesgo señalado. Se debe informar al respecto a los familiares, acompañantes o cuidadores del paciente a objeto de que reporten al médico, tan pronto como sea posible, cualquier manifestación o comportamiento que sugiera o haga sospechar una situación de peligro potencial.

En pacientes con diferentes trastornos convulsivos concurrentes, el uso de clonazepam puede aumentar la incidencia o provocar la aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (gran mal). La situación podría ameritar la incorporación al tratamiento de otro anticonvulsivante o el incremento de sus dosis.

El uso prolongado de clonazepam puede conducir al desarrollo de tolerancia y dependencia (física y psicológica), en especial en individuos con historia de trastornos psiquiátricos y/o de abuso de drogas, incluido el alcohol. Por ello, su empleo en tales casos requiere precaución extrema y la evaluación periódica del paciente.

Puede ocurrir amnesia anterógrada cuando se administran benzodiazepinas a dosis terapéuticas, el riesgo se incrementa a dosis más altas.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento.

Debido al riesgo de depresión respiratoria asociado al tratamiento con benzodiazepinas, se recomienda usar el producto con precaución y en dosis reducidas en pacientes con función respiratoria comprometida o insuficiencia respiratoria crónica. Si la condición es grave, el uso está contraindicado.

En pacientes que reciben benzodiazepinas en dosis elevadas y/o por tiempo prolongado la suspensión abrupta del medicamento puede dar lugar a un estado epiléptico. Se ha descrito también la posibilidad de síndrome de abstinencia, así

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

como de un "efecto rebote" caracterizado por la reaparición de los síntomas (más acentuados) que motivaron la terapia.

Por ello, y al objeto de minimizar la eventualidad de dichas complicaciones, al finalizar un tratamiento con clonazepam se debe reducir lenta y gradualmente la dosificación hasta su retiro definitivo. Así mismo, durante el uso del producto los pacientes deben ser advertidos de la importancia de no alterar la dosis ni interrumpir la medicación sin el conocimiento del médico.

Dado que con el uso de benzodiazepinas en general se han reportado discrasias sanguíneas y efectos hepáticos adversos, durante tratamientos prolongados con clonazepam se recomienda vigilar con frecuencia los parámetros hematológicos y la función hepática.

Debido a la posibilidad de acumulación del fármaco y sus metabolitos en pacientes con limitaciones para su depuración, se recomienda usar con precaución en presencia de disfunción renal, insuficiencia hepática leve a moderada y en ancianos. En insuficiencia hepática severa el uso está contraindicado.

El clonazepam puede producir un aumento de la salivación, lo cual debe ser tomado en cuenta si se usa en pacientes con problemas obstructivos respiratorios o con limitaciones o dificultad para manejar las secreciones.

Dado que se ha sugerido que el clonazepam podría ejercer un efecto porfirrogénico, se recomienda usar con precaución en pacientes con porfiria.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: inquietud, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, alteraciones del comportamiento y otros comportamientos adversos.

Si esto ocurre, el uso del medicamento debe interrumpirse. Las reacciones paradójicas son más comunes en niños y en pacientes de edad avanzada.

8.2. Embarazo

Debido a que existe evidencia experimental de fetotoxicidad asociada al clonazepam; que se han reportado casos de hipotonía, hipotermia, reflejo de succión disminuido y dificultad respiratoria en neonatos cuyas madres recibieron tratamiento con benzodiazepinas durante el último trimestre de la gestación; y que, sumado a ello, se ha planteado la posibilidad de dependencia física y

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

síndrome de abstinencia en el recién nacido, se debe evitar su empleo en ese período.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Dado que el clonazepam se distribuye en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como el clonazepam puede causar somnolencia, sedación, mareo y confusión, podría en consecuencia afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Los pacientes deben ser informados al respecto.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al clonazepam, a otras benzodiazepinas o los componentes de la fórmula.

Insuficiencia hepática severa.

Insuficiencia respiratoria grave.

Pacientes en coma.

Antecedentes de dependencia al alcohol, drogas o medicamentos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis aguda de clonazepam puede generar depresión del SNC con manifestaciones que incluyen: somnolencia, confusión, disartria, nistagmo; arreflexia, ataxia, hipotensión, apnea, depresión cardiorrespiratoria y coma.

10.2. Tratamiento

En casos de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con mantenimiento de la vía aérea permeable y vigilancia constante de la función respiratoria y cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El flumazenilo revierte el efecto depresor central de las benzodiazepinas. Sin embargo, dado que su acción es de menor duración que la del clonazepam, luego de revertida la depresión se debe mantener al paciente en observación ante la posibilidad de reaparición del efecto. Así mismo, se debe tener presente que, en pacientes epilépticos tratados por tiempo prolongado con benzodiazepinas, el antagonismo del clonazepam causado por flumazenilo puede dar lugar a convulsiones

La diálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.

11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El uso de este producto por tiempo prolongado puede causar dependencia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2020