



SAVAL

Clonex Clonazepam 0,5 mg 30 Comprimidos Dispersables





CLONEX CD

Laboratorio: SAVAL

Drogas:

- Clonazepam

Acciones:

- Sistema Nervioso Central: Anticonvulsivantes Antiepilépticos

Acciones:

- Cada comprimido dispersable contiene: Clonazepam 0.5 mg, Clonazepam 1.0 mg y Clonazepam 2.0 mg. Excipientes c.s.
- Benzodiazepina. Anticonvulsivante.
- **Está indicado para el tratamiento de las crisis de pánico. Indicado, ya sea sólo o como co-adyuvante, en el tratamiento de las enfermedades epilépticas como:** Ausencias típicas (pequeño mal). Ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut). Convulsiones mioclónicas. Convulsiones atónicas. Convulsiones tónico-clónicas (gran mal). Convulsiones parciales simples. Convulsiones parciales complejas. Convulsiones generalizadas tónico-clónicas secundarias.
- **Farmacología:** El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas, tales como anticonvulsivante, sedante, miorelajante y ansiolítico, que pueden deberse fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA. Además estudios con animales ponen de manifiesto efectos del clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo a datos obtenidos en animales y estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal 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. **Mecanismo de acción:** El mecanismo de acción exacto de clonazepam es desconocido, pero se piensa que sus propiedades farmacológicas están relacionadas con su capacidad para aumentar la actividad de ácido gamma amino-butírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central. **Perfil farmacocinético:** **Absorción:** Clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total, posee una biodisponibilidad oral del 90%. La concentración plasmática máxima se alcanza entre la primera y cuarta hora post administración. Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado de equilibrio para un régimen de dosificación de 1 vez al día, son 3 veces más altas que las alcanzadas después de una única dosis oral. La relación de acumulación pronosticada para regímenes de dosificación de 2 y 3 veces al día fueron respectivamente 5 y 7. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio tras dosis múltiples de 2 mg 3 veces al día por vía oral promediaron 55 ng/ml. La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. La concentración plasmática anticonvulsivante objetivo del clonazepam osciló de 20 a 70



ng/ml. **Distribución:** Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. Posee un volumen de distribución de 3 l/kg con una unión a proteínas plasmáticas del 82-86%. El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0.5-1 hora. **Metabolismo:** Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamino-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático C-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos. Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato). **Excreción:** La vida media de eliminación es de 30-40 horas, con un aclaramiento de 55 ml/min. En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada. **Farmacocinética en poblaciones especiales:** **Neonatos:** La vida media de eliminación y valores de aclaramiento en los recién nacidos son similares a los descritos en los adultos. **Ancianos:** La farmacocinética de clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida. **Pacientes con insuficiencia renal:** La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de clonazepam. Basándose en el criterio farmacocinético no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal. **Pacientes con alteraciones en la función hepática:** No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática.

- **Vía de administración:** Oral. **Dosis:** según prescripción médica. **Tratamiento de los ataques de pánico:** **Dosis usual adultos:** Inicialmente 0.25 mg 2 veces al día por 3 días, luego 0.5 mg 2 veces al día. La dosis se puede ir incrementando de 0.125 a 0.25 mg cada 3 días hasta llegar a una dosis máxima de 4 mg día, dividido en 3 tomas. Cuando la terapia con clonazepam se va a discontinuar en pacientes con trastornos de pánico ó análogos, se debe discontinuar gradualmente de dosis de 0.125 mg 2 veces al día cada 3 días hasta que la droga es completamente eliminada. **Tratamiento como anticonvulsivante:** **Dosis usual adultos:** Inicialmente 0.5 mg 3 veces al día, la dosis se puede ir incrementando de 0.5 a 1 mg cada 3 días, hasta llegar a una dosis máxima de 20 mg día, dividido en 3 tomas. **Dosis pediátrica usual (como anticonvulsivante):** En niños mayores de 10 años o que pesen más de 30 kg, la dosis recomendada es de 0.01 a 0.03 mg/kg/día dividido en 2 ó 3 dosis, la dosis se puede ir incrementando de 0.25 0.5 mg cada 3 días, hasta llegar a una dosis máxima de 0.1 a 0.2 mg/kg/día.
- Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra clonazepam por vía oral. **Trastornos del sistema inmunológico:** reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis. **Trastornos psiquiátricos:** disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión, desorientación, dependencia y síndrome de abstinencia. En los pacientes tratados con Clonex® puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente. En raros casos se ha producido disminución de la libido. **Trastornos del sistema nervioso:** somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios son relativamente frecuentes. Suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Pueden prevenirse aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento. En raros casos se ha observado cefalea y ataques epilépticos generalizados. Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles, como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus. Se ha descrito amnesia anterógrada con la administración de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo de este efecto secundario aumenta conforme lo hace la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento. En algunas formas de epilepsia puede producirse un aumento de la frecuencia de las crisis durante el tratamiento a largo plazo. **Trastornos oculares:** es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga



durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles de la visión (diplopía). *Frecuente*: nistagmus. **Trastornos cardíacos**: se han descrito casos de insuficiencia cardíaca incluyendo parada cardíaca. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**: puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía I.V. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral previo, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis. **Trastornos gastrointestinales**: en raros casos se han observado náuseas y molestias epigástricas. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**: en raros casos se produce urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: relativamente frecuente aparece debilidad muscular. Este efecto secundario suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento. **Trastornos renales y urinarios**: en raros casos puede producirse incontinencia urinaria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama**: en raros casos puede producirse disfunción eréctil. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**: cansancio, efecto secundario relativamente frecuente que suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**: se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada. **Exploraciones complementarias**: en raros casos puede producirse una disminución en el recuento de plaquetas. **Población pediátrica**: **Trastornos endocrinos**: se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**: en los lactantes y niños pequeños, Clonex® puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a clonazepam, a otras benzodiazepinas o a cualquier componente de la fórmula. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática grave, en coma, farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.
- Se han notificado casos de comportamiento o pensamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de comportamiento o pensamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de comportamiento o pensamiento suicida. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión y/o intento de suicidio. Debe evitarse el uso concomitante de Clonex® con alcohol y/o depresores del SNC. **Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos tales como**: sedación intensa, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular. Al igual que sucede con todos los anticonvulsivantes, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con Clonex® en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un "status" epiléptico. Si se considera reducir la dosis o suspender el medicamento, debe hacerse de forma paulatina. En estos casos está indicada una combinación con otros antiepilépticos. El uso en pacientes con enfermedades concomitantes Clonex® se debe utilizar con precaución en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia pulmonar crónica, deterioro de la función renal o hepática, ataxia espinal o



cerebelosa y antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Se considera que clonazepam es probablemente un agente no porfiragénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria. La dosis de Clonex® debe ajustarse individualmente con especial cuidado en los pacientes con neumatopatías o hepatopatías, así como en quienes estén recibiendo antiepilépticos u otros fármacos de acción central. Los efectos sobre el aparato respiratorio pueden agravarse por obstrucciones preexistentes de las vías respiratorias o por daño cerebral, o si el paciente ha recibido otros fármacos que producen depresión respiratoria. Como norma, este efecto se puede evitar ajustando cuidadosamente la dosis de forma individual en cada paciente. **Uso pediátrico:** En lactantes y niños pequeños Clonex® puede causar un aumento de la producción de saliva y secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres. **Uso en ancianos y/o pacientes debilitados:** Generalmente en estos casos la dosis se debe reducir. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Clonex® actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento. **Riesgo de dependencia:** Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psíquica. En particular, cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, es posible que aparezcan trastornos reversibles como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmus y visión doble (diplopía). Además, el riesgo de amnesia anterógrada, que puede ocurrir cuando se utilizan las benzodiazepinas a dosis terapéuticas, aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas. En algunos tipos de epilepsia, cuando el tratamiento es a largo plazo es posible un aumento en la frecuencia de los ataques. El riesgo de dependencia, que aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción. Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado período de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se disminuye rápidamente o se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. *En los casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas:* pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento, incluso aunque haya sido de corta duración, finalizando siempre con una reducción gradual de la dosis diaria. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiazepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada). **Embarazo y lactancia:** *Embarazo:* Categoría D. A partir de los estudios preclínicos, no puede excluirse la posibilidad de que el clonazepam pueda provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar, a partir de los estudios epidemiológicos publicados, qué fármacos o combinaciones de fármacos son responsables de las alteraciones detectadas en los recién nacidos. Existe la posibilidad que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (p. ej.: factores genéticos) o a la propia epilepsia. En tales circunstancias, sólo se administrará Clonex® a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto. Durante el



embarazo sólo se debe administrar Clonex cuando sea absolutamente necesario. La administración de dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades del latido fetal, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido. Debe tenerse presente que tanto el embarazo en sí como la suspensión brusca de la medicación pueden aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas. **Lactancia:** Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con Clonex® no deben amamantar a sus hijos. Si el tratamiento con Clonex® se considera absolutamente necesario, debe interrumpirse la lactancia materna. **Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:** Clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas. No se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración con clonazepam. En un estudio crónico realizado durante 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg/día. Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete. No se observaron efectos adversos materno o embrio-fetales en ratones o en ratas tras la administración oral de clonazepam durante la organogénesis a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de clonazepam a dosis de 0, 2, 1, 5, 10 ó 20 mg/kg/día se observaron malformaciones no relacionadas con la dosis (fisura del paladar, párpados abiertos, esternones hundidos y defectos en las extremidades). No se han realizado estudios toxicocinéticos con clonazepam y, por lo tanto, no se ha determinado el margen de seguridad para los efectos adversos observados en los estudios preclínicos. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes no se conoce. Por ello, no puede descartarse la existencia de riesgo en el ser humano.

- Clonex® se puede administrar simultáneamente con 1 o más fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues puede aumentar el riesgo de efectos secundarios. Si se decide asociar varios antiepilépticos u otro medicamento de acción central, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado. El tratamiento concomitante con fenitoína o primidona puede cambiar las concentraciones plasmáticas de las mismas. Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de clonazepam cuando se administran simultáneamente. La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un "status" epiléptico del tipo pequeño mal. La fluoxetina y sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente. Cuando se coadministra Clonex® con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación, respiración y la hemodinámica pueden verse intensificados.
- **Tratamiento:** Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de Clonex® rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol. **Tratamiento general de la sobredosis:** Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis. Para prevenir una absorción posterior del



medicamento se debe utilizar un método apropiado, como por ejemplo el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos. Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una vida media corta de alrededor de 1 hora. Por lo tanto, los pacientes a los que se les ha administrado flumazenilo requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo, tales como los antidepresivos tricíclicos.

- Envases conteniendo 30 comprimidos dispersables.