

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rivotril 0,5 mg comprimidos
Rivotril 2 mg comprimidos
Rivotril 2,5 mg/ml gotas orales en solución

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,5 mg de clonazepam.
Excipientes con efecto conocido: 40 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido contiene 2 mg de clonazepam.
Excipientes con efecto conocido: 121,5 mg de lactosa anhidra.

Cada gota contiene 0,1 mg de clonazepam.
Excipientes con efecto conocido: 40,668 mg de propilenglicol/gota.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Rivotril 0,5 mg comprimidos
Rivotril 2 mg comprimidos
Rivotril 2,5 mg/ml gotas orales en solución

Rivotril 2 mg comprimidos bi-ranurados, redondos, de color blanco, con el grabado 2 en una cara y una cruz en la otra.

Rivotril 0,5 mg comprimidos mono-ranurados, redondos, de color naranja, con el grabado 0,5 en una cara y una ranura en la otra.

El comprimido de Rivotril 0,5 mg se puede dividir en dos mitades iguales para facilitar el ajuste de la dosis.
El comprimido de Rivotril 2 mg se puede dividir en dos mitades iguales o en cuartos para facilitar el ajuste de la dosis.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

La mayoría de las formas clínicas de la epilepsia del lactante y del niño, especialmente:

- el pequeño mal típico o atípico,
- las crisis tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.

Rivotril está igualmente indicado en las epilepsias del adulto y las crisis focales, así como en el "status" epiléptico en todas sus manifestaciones clínicas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para administración oral.

La posología de Rivotril debe ser ajustada de forma individualizada para cada paciente según su respuesta clínica y tolerancia al fármaco .

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

Para garantizar un perfecto ajuste de la dosis, se recomienda utilizar la formulación en gotas para los lactantes. Los comprimidos de 0,5 mg facilitan la administración de dosis diarias menores a los adultos en las primeras fases del tratamiento.

Forma de administración de los comprimidos:

El comprimido de Rivotril 0,5 mg se puede dividir en dos mitades iguales para facilitar el ajuste de la dosis. El comprimido de Rivotril 2 mg se puede dividir en dos mitades iguales o en cuartos para facilitar el ajuste de la dosis.

Los comprimidos están ranurados para permitir la administración de dosis más bajas. Para dividir el comprimido, sostenerlo con la ranura hacia arriba y aplicar presión hacia abajo.

Para evitar la aparición de efectos secundarios al comienzo del tratamiento, es muy importante comenzar el tratamiento con dosis bajas de Rivotril y aumentar paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que se considere adecuada para el paciente.

La dosis inicial para lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso) es de 0,01-0,03 mg/kg/día, divididos en 2 o 3 tomas. La dosis puede irse aumentando en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance una dosis de mantenimiento aproximada de 0,1 mg/kg/día, que desaparezcan por completo las convulsiones o que los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis. Nunca debe superarse la dosis máxima, que en los niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día.

De acuerdo con las dosis determinadas para los niños de hasta 10 años (véase más arriba) y los adultos (véase más adelante), se han establecido las siguientes recomendaciones posológicas para los niños y adolescentes de 10-16 años: La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance la dosis de mantenimiento individual (por lo general, de 3-6 mg/día).

La dosis inicial para los adultos no debe superar 1,5 mg/día, divididos en 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,5 mg cada 72 horas hasta que las convulsiones estén bien controladas o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis.

La dosis de mantenimiento debe ajustarse para cada paciente, según la respuesta individual; por lo general, suele ser suficiente con una dosis de mantenimiento de 3-6 mg diarios. La dosis terapéutica máxima para los adultos que no debe superarse nunca, es de 20 mg diarios.

Forma de administración de las 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.

Pautas posológicas especiales

Rivotril 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 Rivotril, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe ser suspendido de forma brusca, sino que se irá retirando de forma gradual (ver sección 4.8).

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo de acuerdo con los estudios farmacocinéticos no se precisa ningún ajuste posológico en estos pacientes (ver sección 5.2).

Pacientes con alteraciones en la función hepática:

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con alteraciones de la función hepática. Pacientes con alteraciones hepáticas graves no deben ser tratados con clonazepam (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Pacientes con alteración hepática de leve a moderada deben ser tratados con la menor dosis posible.

Pacientes de edad avanzada :

Los pacientes de edad avanzada son particularmente sensibles a los efectos de los medicamentos depresores centrales y pueden experimentar confusión por lo que se debe usar la dosis más baja posible. Se recomienda que la dosis inicial de Rivotril no exceda los 0,5mg/día y se debe tener especial cuidado durante el ajuste de la dosis (ver sección 5.2 Farmacocinética en poblaciones especiales).

4.3. Contraindicaciones

Rivotril está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad conocida a clonazepam o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o alteración hepática grave ya que las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía hepática.

Rivotril no se debe utilizar en pacientes en coma, o en pacientes con farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puede ocurrir una pérdida de efecto durante el tratamiento con clonazepam.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para Rivotril.

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento 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 ideación o comportamiento suicida.

SNC, psicosis y depresión

Rivotril debe administrarse con especial precaución en pacientes con ataxia.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Pacientes con historial de depresión y/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo estrecha supervisión.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a precipitar episodios de encefalopatía hepática. Deben tomarse precauciones especiales cuando se administra Rivotril a pacientes con alteración hepática de leve a moderada (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Miastenia gravis

Como con cualquier sustancia con efecto depresor del SNC y/o propiedades relajantes musculares, debe tenerse especial precaución cuando se administra Rivotril en pacientes con miastenia gravis.

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Rivotril con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Rivotril tales como: sedación intensa que puede derivar en coma o muerte, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular. (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 4.9 Sobredosis).

Rivotril debe usarse con especial precaución en eventos de intoxicación aguda con alcohol o drogas.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Cuando se administran benzodiazepinas, se conocen reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, engaño, enfado, pesadillas nocturnas, alucinaciones, psicosis, alteraciones del comportamiento y otros comportamientos adversos. Si esto ocurre, se debe interrumpir el uso del medicamento. Estas reacciones paradójicas son más comunes en niños y pacientes de edad avanzada.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes jóvenes, incluso con concentraciones similares de benzodiazepina en plasma, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en interacciones del medicamento con receptor, mecanismos post-receptor y funciones de órganos.

Amnesia

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

Trastornos respiratorios

La dosis de Rivotril debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

En lactantes y niños pequeños, Rivotril 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.

Rivotril debe utilizarse con precaución en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia pulmonar crónica o deterioro de la función renal o hepática, y en ancianos o pacientes debilitados. Generalmente en estos casos la dosis se debe reducir.

Epilepsia

La dosis de Rivotril debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivantes (antiepilépticos). Ver sección 4.5.

Al igual que sucede con todos los anticonvulsivantes, incluyendo Rivotril, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con Rivotril en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un “status” epiléptico. Si el médico considera necesario reducir la dosis o suspender el medicamento, debe hacerlo de forma paulatina. En estos casos está indicada una combinación con otros antiepilépticos.

Intolerancia a la lactosa

Rivotril 0,5 mg comprimidos y Rivotril 2 mg comprimidos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Porfiria

Se considera que clonazepam es probablemente un agente no porfirogénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

Riesgo de dependencia

Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psicológica (ver sección 4.8). 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. Se ha notificado abuso en pacientes consumidores de más drogas. Rivotril debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol.

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 (ver sección 4.8).

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, diarreas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, cambios de humor, 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).

Rivotril 2,5 mg/ml gotas orales en solución contiene 10,2 g de propilenglicol en cada frasco de 2,5 mg/ml. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en recién nacidos.

Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol provoque toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche materna. Por tanto, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rivotril puede administrarse simultáneamente con uno o más fármacos antiepilépticos. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros medicamentos es baja. Sin embargo, 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 (p. ej.: sedación, apatía). Si se decide asociar varios antiepilépticos, 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 (normalmente aumentan).

Interacción farmacocinética

Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de clonazepam hasta el 38% cuando se administran simultáneamente.

Rivotril tiene el potencial de influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que los niveles de fenitoína permanecen inalterados, aumentados, ó disminuídos tras la coadministración con Rivotril, dependiendo de la dosis y factores de pacientes.

Rivotril no es un inductor de las enzimas responsables de su propio metabolismo. Las enzimas involucradas en el metabolismo de Rivotril no han sido claramente identificadas pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, fluconazol) pueden alterar el metabolismo de Rivotril y provocar concentraciones y efectos exagerados.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sertralina (débil inductor CYP3A4), fluoxetina (inhibidor CYP2D6) y el medicamento antiepiléptico felbamato (inhibidor de CYP2C19 e inductor CYP3A4) no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente.

Interacción farmacodinámica

La combinación de Rivotril y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un “status” epiléptico del tipo pequeño mal.

Cuando se coadministra Rivotril con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación y depresión cardiorrespiratoria pueden verse intensificados.

Los pacientes que están en tratamiento con Rivotril deben evitar el consumo de alcohol (ver sección 4.4).

Ver sección 4.9 para advertencias sobre otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Si se decide asociar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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, pues, de 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 Rivotril a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.

Durante el embarazo sólo se administrará Rivotril 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.

Se han notificado ocasionalmente síntomas de abstinencia con benzodiazepinas en recién nacidos.

Lactancia

Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con Rivotril no deben dar el pecho a sus hijos. Si el tratamiento con Rivotril se considera absolutamente necesario, debe abandonarse la lactancia materna.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rivotril actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Este efecto se agrava si se consume alcohol. 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.

4.8. Reacciones adversas

Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra clonazepam por vía oral. La **frecuencia** de las reacciones adversas es **no conocida** debido a que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos del sistema inmunológico

Se han notificado reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis con el uso de benzodiazepinas.

Trastornos psiquiátricos

Alteraciones emocionales y del humor, confusión y desorientación.

En los pacientes tratados con Rivotril puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente.

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.

En raros casos se han producido cambios en la libido.

Puede producir dependencia y síndrome de abstinencia, ver sección 4.4.

Trastornos del sistema nervioso

Disminución de la capacidad de concentración, somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia (ver sección 4.4). 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 en parte 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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4), 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 (ver sección 4.4). 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 (ver sección 4.4), 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.

Se han observado reacciones paradójicas incluyendo irritabilidad (ver Trastornos psiquiátricos).

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, Rivotril puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial (ver sección 4.4). Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de Rivotril 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. Pueden ocurrir convulsiones con mayor frecuencia en pacientes con concentraciones plasmáticas supratrapéuticas (ver sección 5.2). 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

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 p.ej. 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 (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (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 (p. ej. antidepresivos

tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenilo (Anexate) para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

Advertencia

El antagonista benzodiazepínico flumazenilo, no está indicado en los pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas, pues el antagonismo benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes (ver sección 4.5).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivado de las benzodiazepinas, código ATC: N03AE01.

El clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorelajante y ansiolítico. Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas a través de un aumento de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se aumenta a través de modulación alostérica positiva que resulta en una acción incrementada del GABA liberado en la membrana postsináptica sobre el canal iónico de cloruro aumentando su frecuencia de apertura e hiperpolarizando la membrana celular.

Existen también estudios realizados con animales que ponen de manifiesto un efecto del clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la ingestión de Rivotril comprimidos, el clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de 1-4 horas. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es de alrededor del 90% con muchas diferencias entre individuos. El tiempo de absorción medio es alrededor de 25 min. Rivotril comprimidos es bioequivalente con Rivotril gotas orales en solución con respecto al grado de absorción del clonazepam, mientras que la velocidad de absorción es ligeramente más lenta para los comprimidos.

Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado de equilibrio para un régimen de dosificación de una vez al día, son tres 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. Se han manifestado algunos efectos tóxicos graves incluyendo mayor frecuencia de convulsiones en la mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas en el estado estacionario por encima de 100 ng/ml.

Distribución

Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales.

El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora. El volumen de distribución es de 3 l/kg. Su grado de fijación a proteínas es del 82-86%.

Metabolismo o Biotransformación

Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por *N*-acetilación a 7-acetamido-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático P-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos o débilmente activos.

Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Eliminación

La media de la semivida de eliminación es de 30-40 horas y es independiente de la dosis. El aclaramiento es de cerca de 55 ml/min, independientemente del género, pero los valores normalizados de peso disminuyeron con el aumento del peso corporal.

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.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población pediátrica:

En general, la cinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos. Tras dosis terapéuticas en niños (0,03-0,11 mg/kg) las concentraciones séricas estaban en el mismo rango (13-72 ng/ml) que las concentraciones efectivas en adultos.

En los neonatos, dosis de 0,10 mg/kg condujeron a concentraciones entre 28-117 ng/ml al final de una perfusión corta, cayeron a 18-60 ng/ml 30 minutos después; éstas fueron toleradas sin efectos adversos apreciables. En neonatos, los valores de aclaramiento dependen de la edad post-natal. La semivida de eliminación en los recién nacidos es similar a la descrita en los adultos.

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

Pacientes de edad avanzada:

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 insuficiencia hepática:

La unión a proteínas plasmáticas de clonazepam en pacientes cirróticos es significativamente diferente de los pacientes sanos (fracción libre $17,1 \pm 1,0\%$ vs. $13,9 \pm 0,2\%$).

Aunque no se ha estudiado más a fondo la farmacocinética de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática, experiencias con otra nitrobenzodiazepina estrechamente relacionada (nitrazepam) indica que el aclaramiento del clonazepam no unido podría reducirse en cirrosis hepática (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, y genotoxicidad.

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.

En estudios embrio-fetales en conejos administrados oralmente con 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, esternebras fundidas y defectos en las extremidades) (ver sección 4.6).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos 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..

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Comprimidos de 0,5 mg:

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnésico, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Comprimidos de 2 mg:

Lactosa anhidra, estearato magnésico, almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina.

Gotas orales en solución:

Sacarina sódica, aroma de melocotón, ácido acético glacial, propilenglicol y azul brillante FCF (E133) (Colorante)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

Comprimidos 0,5 mg: 3 años

Comprimidos 2 mg: 5 años

Gotas orales en solución 2,5 mg/ml: 3 años. Periodo de validez tras apertura: 120 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar las gotas a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 0,5 y 2 mg: Blister de PVC/aluminio, conteniendo 60 comprimidos.

Gotas orales en solución: Frasco de vidrio topacio, conteniendo 2,5 mg/ml, en un volumen total de 10 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

GOTAS: después de cada uso compruébese que el dosificador queda bien sujeto en el cuello del frasco.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rivotril 2,5 mg/ml gotas orales en solución N° de Registro: 52.333

Rivotril 0,5 mg comprimidos N° de Registro: 52.334

Rivotril 2 mg comprimidos N° de Registro: 52.401

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Rivotril 0,5 mg comprimidos: Mayo 1974/Mayo 2009

Rivotril 2 mg comprimidos: Mayo 1974/Mayo 2009

Rivotril 2,5 mg/ml gotas orales en solución: Mayo 1974/Mayo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2019