

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clonazepam Biomed 2mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG:  
Cada comprimido contiene 2 mg de clonazepam.

Excipientes: 73 mg de Lactosa anhidra.  
Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG son comprimidos circulares y planos, de color blanco, birranurado en una cara y liso en la otra. El comprimido de Clonazepam Biomed 2 mg comprimidos EFG se puede dividir en dos o cuatro mitades iguales 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.

Clonazepam Biomed 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

Este medicamento se administra por vía oral.

La posología de Clonazepam Biomed debe ser ajustada de forma individualizada para cada paciente según su respuesta clínica, tolerancia al medicamento y edad.

Como norma general, en los casos nuevos, no resistentes al tratamiento, éste se iniciará con dosis bajas de clonazepam en monoterapia.

##### Forma de administración:

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

##### *Adultos*

La dosis inicial para los adultos no debe superar los 1,5 mg/día, dividido en 3 tomas. Esta dosis se puede aumentar 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.

Los comprimidos de Clonazepam Biomed 2 mg se pueden dividir en cuatro partes iguales.

#### *Población pediátrica*

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. Se puede aumentar la dosis 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 y los adultos, 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 se puede aumentar 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).

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

#### **Pautas posológicas especiales**

Clonazepam Biomed puede administrarse simultáneamente con uno o más medicamentos antiepilépticos, en cuyo caso habrá que ajustar la dosis de cada medicamento para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento con Clonazepam Biomed, 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 del 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 del clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática. No existen datos disponibles que indiquen si la insuficiencia hepática influye sobre la farmacocinética del clonazepam (ver sección 4.4).

#### Pacientes de edad avanzada:

Se debe tener especial cuidado durante el ajuste a dosis elevadas en estos pacientes.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al clonazepam o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Antecedentes de dependencia al alcohol, drogas o medicamentos
- Coma
- Trastornos respiratorios grave
- Trastornos hepáticos graves, ya que las benzodiazepinas pueden causar encefalopatía hepática Durante la lactancia (ver sección 4.6)

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### *SNC, psicosis y depresión*

Clonazepam debe utilizarse con especial precaución en pacientes con ataxia cerebelosa o espinocerebelosa. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica.

Los pacientes con historial de depresión y/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo estrecha supervisión durante el tratamiento. En determinadas circunstancias, los síntomas depresivos pueden potenciarse si no hay un tratamiento adecuado de la enfermedad subyacente con antidepresivos (riesgo de suicidio).

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 al tomar clonazepam.

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.

#### *Miastenia gravis*

También debe tenerse especial precaución al administrar clonazepam a pacientes que padecen miastenia gravis.

#### *Uso concomitante de alcohol o medicamentos depresores del SNC*

Debe evitarse el uso concomitante de clonazepam con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de clonazepam tales como: sedación intensa e incluso el coma o la muerte, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular (ver secciones 4.5 y 4.9).

#### *Reacciones psiquiátricas y "paradójicas"*

Es conocido que el uso de las benzodiazepinas puede provocar "reacciones paradójicas", como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, alteraciones del comportamiento y otros trastornos de la conducta (ver la sección 4.8.). Si esto ocurre, se debe interrumpir el uso de clonazepam. Estas reacciones paradójicas son más comunes en niños y pacientes de edad avanzada.

#### *Amnesia*

Las benzodiazepinas pueden causar amnesia anterógrada. Esto significa que (por lo general, durante varias horas), en determinadas circunstancias, el paciente no podrá recordar las actividades que realizó después de tomar el medicamento. Los efectos de la amnesia pueden estar asociados con un comportamiento inadecuado.

El riesgo de amnesia anterógrada aumenta si se administran dosis más altas (ver sección 4.8.).

#### *Apnea del sueño*

No se recomienda el uso de benzodiazepinas debido al posible efecto aditivo sobre la depresión respiratoria durante la apnea del sueño. La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia; por lo tanto, hay que tener en cuenta la relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis de ausencia y la hipoxia postictal en los casos de sedación con benzodiazepinas y depresión respiratoria. Por esta razón, clonazepam solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

#### *Trastornos respiratorios*

En las enfermedades preexistentes de los órganos respiratorios (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), así como durante el tratamiento simultáneo con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos, se requiere una dosificación individualizada especialmente cuidadosa (ver también la sección 4.5). El efecto depresivo respiratorio puede ser más pronunciado si el paciente tiene una obstrucción de las vías respiratorias o un daño cerebral preexistente, o si se administran al mismo tiempo

otros medicamentos depresores respiratorios. La depresión respiratoria generalmente puede evitarse mediante un ajuste cuidadoso e individual de la dosis.

### *Epilepsia*

La dosis de clonazepam debe ajustarse individualmente con especial cuidado en los pacientes que reciben tratamiento con anticonvulsivantes (antiepilépticos) u otros medicamentos de acción central (ver sección 4.5).

No debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con clonazepam en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un “status” epiléptico. Si desde el punto de vista clínico se considera necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento, debe hacerse de forma paulatina. En estos casos está indicado el tratamiento combinado con otros medicamentos antiepilépticos.

Por regla general, a los pacientes con epilepsia no les está permitido conducir. Incluso si están controlados adecuadamente con clonazepam, hay que recordar que cualquier aumento de la dosis o alteración de la frecuencia de la dosis puede modificar la reacción de los pacientes, dependiendo de la sensibilidad individual.

Los efectos no deseados sobre el sistema nervioso y la musculatura esquelética, como la fatiga, que pueden darse con relativa frecuencia y son generalmente temporales, suelen desaparecer espontáneamente o tras la reducción de la dosis durante el tratamiento. Pueden prevenirse parcialmente mediante un aumento lento de la dosis al iniciar el tratamiento (ver sección 4.8).

Pueden producirse trastornos reversibles como disartria, inestabilidad de los movimientos y de la marcha (ataxia) y nistagmo y alteraciones visuales (diplopía), especialmente durante el tratamiento de larga duración y con dosis altas.

En algunos tipos de epilepsia, cuando el tratamiento es a largo plazo es posible un aumento en la frecuencia de las convulsiones (ver sección 4.8).

### *Drogas de abuso y dependencia*

Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psíquica (ver sección 4.8). En particular, cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas. El riesgo de dependencia, que aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o medicamentos. Se han notificado casos de abuso en adictos que toman diversos medicamentos simultáneamente. Clonazepam solo debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia (véase más adelante).

En caso de intoxicación aguda por alcohol o drogas, clonazepam solo debe utilizarse con extrema precaución.

### *Síndrome de abstinencia/retirada*

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 (fenómeno de rebote). Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, diarreas, mialgias, ansiedad grave, 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, al ruido y al 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).

#### *Pacientes de edad avanzada*

Incluso en las mismas concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas, la acción farmacológica de las benzodiazepinas parece tener un efecto más intenso en personas de edad avanzada que en los jóvenes, Esto puede deberse a los cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, en los mecanismos posreceptor y en la función de los órganos.

#### *Porfiria*

El clonazepam puede tener un efecto porfirinógeno. Por lo tanto, clonazepam debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

#### Niños y adolescentes

En lactantes y niños pequeños, el clonazepam 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.

#### Clonazepam Biomed contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Clonazepam puede administrarse simultáneamente con uno o más medicamentos antiepilépticos. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros medicamentos es baja.

Sin embargo, la adición de un nuevo medicamento 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). En este caso, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

#### Interacciones farmacocinéticas :

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

Clonazepam 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, o disminuidos tras la coadministración con clonazepam, dependiendo de la dosis y factores de pacientes.

El clonazepam puede alterar las concentraciones plasmáticas de primidona (normalmente aumentan).

Por lo tanto, en caso de tratamiento simultáneo con fenitoína o primidona, deberán comprobarse los niveles plasmáticos de estos principios activos.

El clonazepam no es un inductor de las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Las enzimas involucradas en el metabolismo del clonazepam aún no han sido claramente identificadas, pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, el fluconazol) pueden alterar el metabolismo de clonazepam 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.

#### Interacciones farmacodinámicas :

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

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

Los pacientes que están en tratamiento con clonazepam deben evitar el consumo de alcohol (ver sección 4.4 y 4.9).

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

Durante el embarazo sólo se administrará clonazepam cuando sea absolutamente necesario.

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 medicamentos antiepilépticos son teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar, qué medicamentos o combinaciones de medicamentos 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 clonazepam a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.

Si se prescribe clonazepam a una paciente en edad fértil, se le debe aconsejar que se ponga en contacto con su médico inmediatamente si desea quedarse embarazada o sospecha que pueda estarlo.

Si el tratamiento con clonazepam es esencial durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, clonazepam debe prescribirse en la dosis más baja para controlar las convulsiones y debe evitarse la combinación con otros antiepilépticos si es posible.

Debe tenerse en cuenta que el embarazo puede agravar la epilepsia.

El tratamiento con clonazepam no debe interrumpirse durante el embarazo sin consultar al médico, ya que una interrupción brusca del tratamiento o una reducción incontrolada de la dosis puede provocar crisis epilépticas que pueden perjudicar a la mujer embarazada o al feto.

Los hijos de madres que han tomado benzodiazepinas durante el embarazo durante un periodo de tiempo prolongado pueden desarrollar dependencia física. Estos niños muestran síntomas de abstinencia en el posparto.

Existen informes de casos de malformaciones y retraso mental de niños expuestos prenatalmente a sobredosis e intoxicación con benzodiazepinas.

Si se administran dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto cabe esperar efectos tales como latidos irregulares en el corazón del feto, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve, disminución de la tensión muscular, hipotensión y problemas de alimentación (síndrome del bebé

flácido). Ocasionalmente se ha informado de la aparición de síntomas de abstinencia en neonatos cuando la madre es tratada con benzodiazepinas.

#### Lactancia

Clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto, clonazepam no debe utilizarse durante la lactancia. Si el tratamiento con clonazepam se considera absolutamente necesario, debe abandonarse la lactancia materna.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Incluso cuando se utiliza según lo previsto, el clonazepam puede alterar la capacidad de respuesta hasta el punto de influir de forma importante en la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Este efecto se agrava si se consume alcohol. Por lo tanto, la conducción de vehículos, el manejo de maquinaria u otras actividades peligrosas deben suspenderse por completo, al menos, durante los primeros días de tratamiento. La decisión en cada caso individual debe ser tomada por el médico que lo atiende, teniendo en cuenta la reacción individual y la respectiva dosis (ver secciones 4.5 y 4.8).

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las siguientes frecuencias se utilizan para evaluar cómo se notifican las reacciones adversas:

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )

Frecuentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Raras ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Muy raras ( $< 1/10.000$ )

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

<b>Clase de órgano del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Raros</b>	<b>Muy raros</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>			anafilaxia	reacciones alérgicas
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		cambios en la libido		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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	dificultad de concentración, somnolencia, tiempo de reacción prolongado, disminución del tono muscular, mareos, ataxia	cefalea	convulsiones generalizadas	trastornos reversibles como habla lenta o arrastrada (disartria), movimientos y marcha inestable (ataxia) y nistagmo, 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
<b>Trastornos oculares</b>	nistagmo			trastornos visuales reversibles (diplopía)
<b>Trastornos cardíacos</b>				insuficiencia cardíaca, incluida la parada cardíaca
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>				depresión respiratoria
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		náuseas, molestias epigástricas		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		urticaria, prurito, sarpullido, pérdida temporal del cabello, alteración de la pigmentación		
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	debilidad muscular			
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		incontinencia urinaria		
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>		disfunción eréctil		
<b>Trastornos generales y en el lugar de administración</b>	fatiga (cansancio, lasitud)			
<b>Investigaciones</b>		trombocitopenia		
<b>Lesiones</b>				caídas, fracturas (riesgo)



<b>traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>				aumentado en pacientes que toman medicamentos sedantes o alcohol al mismo tiempo y en personas de edad avanzada)
--	--	--	--	--

El clonazepam tiene un potencial de dependencia primaria. Incluso si se toma a diario durante algunas semanas, existe el riesgo de desarrollar dependencia (ver sección 4.4.). Cuando se termina el tratamiento con clonazepam, pueden aparecer síntomas de interrupción y de abstinencia (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).
- Estas reacciones paradójicas son más comunes en niños, adolescentes y pacientes de edad avanzada, que en adultos.

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](http://www.notificaram.es)

#### 4.9. Sobredosis

*Síntomas*

Las benzodicepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de clonazepam 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 de edad avanzada. Pueden ocurrir convulsiones con mayor frecuencia en pacientes con concentraciones plasmáticas supra terapéuticas (ver sección 5.2). Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodicepinas 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.

Después de tomar una sobredosis de clonazepam, 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.

*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. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA; los estudios realizados con animales, no obstante, ponen de manifiesto además 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 Clonazepam biomed, 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 del 90%. El tiempo de absorción medio es alrededor de 25 min.

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.

#### Distribución

El 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

El 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).

#### Eliminación

La media de la semivida de eliminación es de 30-40 horas. El aclaramiento es de 55 ml/min.

La cinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos.

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 semivida de eliminación y valores de aclaramiento en los recién nacidos son similares a los descritos en los adultos.

*Pacientes de edad avanzada :*

La farmacocinética del clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida

*Pacientes con insuficiencia renal:*

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del 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 del clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

El clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con una duración de dos años 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 15 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de clonazepam a dosis de 0,2, 1, 5 o 10 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 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

*Comprimidos de 2 mg:*

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

### **6.2. Incompatibilidades**

No se conocen.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 25 °C. Conservar en su envase original.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Comprimidos de 2 mg de clonazepam: Blister de PVC/PVDC/aluminio, conteniendo 60 comprimidos por envase.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Biowise Pharmaceuticals, S.L.

C/Teixidors 22,

Polígono Can Rubiol

07141-Marratxí

Illes Balears

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

79769

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

Abril 2015

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero 2024