

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clonazepam TZF 0,5 mg comprimidos EFG

Clonazepam TZF 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clonazepam TZF, 0,5 mg: Cada comprimido contiene 0,5 mg de clonazepam.

Clonazepam TZF, 2 mg: Cada comprimido contiene 2 mg de clonazepam.

Excipientes con efecto conocido

121,01 mg de lactosa (como monohidrato) por comprimido para cada concentración.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Clonazepam TZF 0,5 mg

Comprimidos blancos o casi blancos, oblongos, planos, con una ranura en una de las caras. El tamaño es de 9 mm × 4,5 mm.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

Clonazepam TZF 2 mg

Comprimidos blancos o casi blancos, redondos, planos, con una ranura en forma de cruz en una de las caras. El diámetro es de 7 mm.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades o en cuartos iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

Sección vacía.

4.1 Indicaciones terapéuticas

Clonazepam está indicado como terapia complementaria o monoterapia en los casos de falta de respuesta a otros medicamentos para el tratamiento de la mayoría de los tipos de epilepsia, especialmente de las convulsiones por abstinencia, incluidas las crisis atípicas por abstinencia, las crisis mioclónicas-atónicas y las crisis tónico-clónicas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis se debe determinar individualmente, dependiendo de la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente.

Tratamiento inicial

Para evitar reacciones adversas, el tratamiento se inicia con dosis diarias bajas, por ejemplo:

Lactantes y niños (≤ 10 años o ≤ 30 kg de peso corporal): 0,01 mg/kg/día a 0,05 mg/kg/día,
Niños (> 10 años o > 30 kg de peso corporal): 0,25 mg dos veces al día
Adolescentes (13-18 años) y adultos 0,5 mg dos veces al día.

La dosis se aumenta gradualmente en el transcurso de 2 a 4 semanas de tratamiento hasta alcanzar la dosis de mantenimiento diaria necesaria para el paciente.

Terapia de mantenimiento

Dependiendo de la edad, las pautas de dosificación que aparecen en la siguiente tabla se pueden aplicar al tratamiento de mantenimiento.

Para los lactantes y niños de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal, la dosis de mantenimiento es de 0,1 a 0,2 mg/kg/día.

	Dosis en mg
Niños (> 10 años o > 30 kg de peso corporal)	3-6
Adolescentes (13-18 años) y adultos	4-8

Para los lactantes y niños, otra forma farmacéutica (solución oral) puede ser más apropiada.

Las dosis diarias se deben distribuir en 3 a 4 tomas únicas a lo largo del día; si fuera necesario, se pueden aumentar.

La dosis máxima recomendada en adultos es de 20 mg al día.

La toma de Clonazepam TZF no se debe interrumpir ni suspender repentinamente, sino que la dosis se debe reducir gradualmente (ver también la sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, se debe utilizar la dosis más baja posible. Se debe tener especial cuidado en este caso, especialmente durante el período en que la dosis se aumenta gradualmente.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal, pero en función de las consideraciones farmacocinéticas, no es necesario ajustar la dosis en dichos pacientes (ver la sección 5.2).

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con clonazepam (ver la sección 4.3). Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada deben ser tratados con la dosis más baja posible.

Forma de administración

Los comprimidos son de uso oral. Los comprimidos se deben tragar sin masticar, con algo de líquido.

Los comprimidos se pueden dividir.

Los comprimidos están ranurados lo que facilita la administración de dosis más bajas.

Tal como ocurre con todos los medicamentos antiepilépticos, el tratamiento con clonazepam no se debe suspender abruptamente, sino que se debe reducir de manera gradual (ver la sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Clonazepam no se debe usar:

- en caso de hipersensibilidad conocida al clonazepam o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1;
- en pacientes con adicción conocida a medicamentos, drogas ilegales y alcohol;
- en pacientes en coma;
- en pacientes con insuficiencia respiratoria grave;
- en caso de insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía hepática.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

Tras un uso prolongado se puede producir tolerancia al tratamiento con clonazepam.

Psicosis

No se recomiendan las benzodiazepinas para el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Ideación y comportamiento suicida

Los pacientes con antecedentes de depresión y/o intentos de suicidio deben ser tratados bajo estrecha supervisión. En determinadas circunstancias, la sintomatología depresiva puede verse agravada cuando no se utiliza un tratamiento adecuado de la enfermedad subyacente con antidepresivos (riesgo de suicidio).

Se han informado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con medicamentos antiepilépticos para varias indicaciones. Un metanálisis de estudios controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de acción de esta reacción adversa al fármaco y los datos disponibles no descartan la posibilidad de un aumento del riesgo cuando se recibe 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

Al igual que con cualquier sustancia con efecto depresor del sistema nervioso central y/o propiedades relajantes musculares, se debe tener especial precaución cuando se administra clonazepam a pacientes con miastenia gravis.

Uso concomitante de alcohol o medicamentos depresores del sistema nervioso central

Se debe evitar el uso de clonazepam con alcohol y/o medicamentos depresores del sistema nervioso central, ya que este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de clonazepam y conducir a una sedación

excesiva que derive en coma o muerte, así como depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver las secciones 4.5 y 4.9).

Antecedentes de abuso y dependencia al alcohol o drogas

Se han informado casos de abuso de clonazepam en pacientes adictos a varias sustancias psicoactivas. En los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas, solo se puede usar clonazepam con la máxima precaución.

El uso de benzodiazepinas puede dar lugar al desarrollo de dependencia psicológica y física (ver la sección 4.8). Esto se aplica no solo al uso inapropiado de dosis particularmente altas, sino también al uso del producto dentro del rango de dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento. Este riesgo es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Una vez desarrollada la dependencia física, la interrupción abrupta del tratamiento puede estar acompañada de síntomas de abstinencia (ver a continuación).

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Se sabe que la administración de benzodiazepinas puede provocar las denominadas reacciones «paradójicas» tales como inquietud, agitación, irritabilidad, conducta agresiva, ansiedad, delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos (ver la sección 4.8). En tales casos, se debe discontinuar el tratamiento con este medicamento. Las reacciones paradójicas ocurren más frecuentemente en niños/adolescentes y en pacientes de edad avanzada que en adultos.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada. Esto significa que (normalmente durante unas pocas horas) después de la toma del medicamento, el paciente puede realizar actividades que no recordará más tarde. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado.

El riesgo de amnesia anterógrada aumenta en relación directa con el aumento de la dosis (ver la sección 4.8).

Apnea del sueño

No se recomienda el uso de benzodiazepinas en pacientes con apnea del sueño debido a los posibles efectos aditivos sobre la depresión respiratoria. La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia y se debe considerar la relación entre la apnea del sueño, la aparición de convulsiones y la hipoxia postictal en caso de la sedación inducida por benzodiazepinas y la depresión respiratoria. Por lo tanto, clonazepam solo se debe usar en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado supere el riesgo potencial.

Trastornos de las vías respiratorias

En los pacientes con trastornos preexistentes de las vías respiratorias (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica), así como en tratamiento concomitante con otros medicamentos centralmente activos o anticonvulsivos (medicamentos antiepilépticos), se requiere un ajuste de dosis individual especialmente cuidadoso (ver también la sección 4.5). La depresión respiratoria puede aumentar si existe una obstrucción preexistente de las vías respiratorias o daño cerebral, o si se administran otros medicamentos de manera concomitante con efecto depresivo respiratorio. La depresión respiratoria generalmente se puede evitar mediante un ajuste cuidadoso e individual de la dosis.

Epilepsia

La dosis de clonazepam debe cumplir cuidadosamente con los requisitos individuales en los pacientes que estén en tratamiento con otros medicamentos de acción central o medicamentos anticonvulsivos (antiepilépticos) (ver la sección 4.5).

Los medicamentos anticonvulsivos como clonazepam no se deben interrumpir de manera abrupta en los pacientes con epilepsia ya que esto podría desencadenar un estado epiléptico. Si el médico clínico considera necesario disminuir o discontinuar la dosis de clonazepam, esto se debe hacer de manera gradual. En tal caso, se indica el tratamiento combinado con otro medicamento antiepiléptico.

Con ciertas formas de epilepsia, es posible un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento a largo plazo (ver la sección 4.8).

Sistema nervioso y músculo-esquelético

Las reacciones adversas que afectan al sistema nervioso y a los músculos esqueléticos, así como la fatiga, que son relativamente frecuentes y suelen ser transitorias, se resuelven en su mayoría de forma espontánea o tras una reducción de la dosis durante el tratamiento. Se pueden prevenir, en parte, aumentando de manera paulatina la dosis al inicio del tratamiento (ver la sección 4.8).

En particular, cuando el tratamiento es a largo plazo y se utilizan dosis altas, es posible que aparezcan trastornos reversibles como disartria, alteración de la coordinación de la marcha y los movimientos (ataxia) o nistagmo y trastornos visuales (diplopía).

Síntomas de abstinencia

Los síntomas de abstinencia se pueden desarrollar especialmente cuando el tratamiento finaliza después de un período prolongado, especialmente con dosis altas. Los síntomas de abstinencia que pueden manifestarse son temblores, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, dolores de cabeza, diarrea, dolor muscular, estados de ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios de humor, confusión, irritabilidad y ataques epilépticos (que pueden estar relacionados con la enfermedad subyacente). En casos graves se pueden presentar los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, o alucinaciones.

También con la reducción abrupta de la dosis diaria o la finalización abrupta de un tratamiento más corto, pueden aparecer síntomas de abstinencia transitorios (fenómenos de rebote).

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de manera brusca, se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento, aunque sea de corta duración; se debe interrumpir reduciendo gradualmente la dosis (ver sección 4.2). El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiazepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada).

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de Clonazepam TZF y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Clonazepam TZF con opioides se debe reservar para los pacientes que no pueden recibir opciones de tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir clonazepam de manera concomitante con opioides, se debe utilizar la dosis eficaz más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser seguidos estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) para que estén atentos a dichos síntomas (ver la sección 4.5).

Población pediátrica

En lactantes y niños pequeños, clonazepam puede provocar hipersecreción salival y bronquial, por lo que se requiere supervisión para garantizar que las vías respiratorias permanezcan libres.

Poblaciones específicas de pacientes

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con clonazepam. Las benzodiazepinas pueden contribuir a desencadenar episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.3 y 4.8). Se debe tener especial precaución al administrar clonazepam a los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, quienes por lo tanto deben recibir la dosis más baja posible.

En las siguientes poblaciones de pacientes, clonazepam se debe administrar con precaución:

- pacientes con insuficiencia respiratoria crónica
- pacientes con insuficiencia renal
- pacientes con ataxia espinal o cerebelosa
- pacientes con intoxicación aguda por alcohol o drogas
- pacientes de edad avanzada o debilitados.

En estos casos, la dosis se debe reducir sustancialmente.

Porfiria

Se considera que clonazepam puede tener un efecto porfirigénico. Por lo tanto, clonazepam se debe usar con precaución en los pacientes con porfiria.

Clonazepam TZF contiene lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

No obstante, cuando se administre de manera concomitante otro medicamento antiepiléptico, se debe controlar cuidadosamente la respuesta del paciente, ya que los efectos adversos como la sedación y la apatía se pueden producir con mayor frecuencia. En tal caso, se debe ajustar la dosis de cada medicamento para obtener el efecto óptimo deseado (ver la sección 4.2).

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores de enzimas hepáticas administrados de manera concomitante, tales como barbitúricos, hidantoína y medicamentos antiepilépticos tales como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, valproato, pueden acelerar la degradación de clonazepam y, por tanto, aumentar su depuración y reducir su nivel plasmático hasta en un 38 %.

Clonazepam tiene el potencial de afectar las concentraciones plasmáticas de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que los niveles de fenitoína permanecen inalterados, aumentan o disminuyen con la coadministración con clonazepam, según la dosis y los factores individuales del paciente.

Clonazepam tiene el potencial de modificar las concentraciones plasmáticas de primidona (en general, aumentan).

Por tanto, durante el tratamiento concomitante con fenitoína o primidona, se debe controlar la concentración plasmática de estos principios activos.

Clonazepam no es un inductor de las enzimas responsables de su propio metabolismo. Las enzimas involucradas en el metabolismo de clonazepam aún no se han identificado claramente, pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., fluconazol) pueden alterar el metabolismo de clonazepam y provocar concentraciones y actividad excesivas.

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

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam con valproato se ha asociado ocasionalmente con el desarrollo de estado epiléptico por abstinencia.

Se puede producir una mayor sedación y depresión cardiorrespiratoria cuando se administra clonazepam junto con cualquier depresor de acción central, así como con alcohol.

Los pacientes tratados con clonazepam deben evitar el consumo de alcohol (ver las secciones 4.4 y 4.9).

En el caso del tratamiento combinado con medicamentos de acción central, la dosis de cada medicamento se debe ajustar para obtener el efecto deseado.

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como el clonazepam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver la sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Clonazepam solo se puede usar durante el embarazo si está explícitamente indicado.

A partir de los datos de estudios preclínicos, no se puede excluir la posibilidad de que clonazepam tenga el potencial de provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las evaluaciones epidemiológicas hay evidencia de que los fármacos anticonvulsivos son teratógenos. Sin embargo, a partir de los informes epidemiológicos publicados, es difícil determinar qué medicamentos o qué combinación de medicamentos son responsables de los defectos en los recién nacidos. También existe la posibilidad de que otros factores, p. ej., factores genéticos o la propia epilepsia, puedan desempeñar un papel más importante que el tratamiento con medicamentos en cuanto a la aparición de defectos congénitos. En tales circunstancias, el medicamento solo se debe administrar a mujeres embarazadas si los beneficios potenciales superan el riesgo para el feto. Si se prescribe clonazepam a una paciente en edad fértil, se le debe recomendar que se ponga en contacto con su médico cuando quiera quedar embarazada o crea que podría estarlo.

Si el tratamiento con clonazepam es absolutamente necesario, durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, se debe usar clonazepam a la dosis más baja que controle las convulsiones y se debe evitar, si es posible, su administración concomitante con otros medicamentos antiepilépticos.

Se debe tener en cuenta que el embarazo puede aumentar la frecuencia de los ataques epilépticos.

El tratamiento con clonazepam no se debe interrumpir durante el embarazo sin la aprobación del médico, ya que la interrupción abrupta del tratamiento o la reducción no controlada de la dosis pueden provocar convulsiones epilépticas durante el embarazo, lo que puede causar daño a la madre o al feto.

Los bebés nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas durante el embarazo por períodos prolongados pueden desarrollar dependencia física. Esos niños muestran síntomas de abstinencia en la fase posparto.

Hay informes de casos sobre malformaciones y retraso mental en niños expuestos prenatalmente a sobredosis o intoxicación por benzodiazepinas.

Si, por razones de peso, se administra clonazepam a dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto, pueden esperarse irregularidades del latido fetal, así como insuficiencia respiratoria leve, hipotermia, hipotonía, hipotensión y disminución de la capacidad de succión en el recién nacido (síndrome del bebé flácido). Para las benzodiazepinas, ha habido informes poco frecuentes de síntomas de abstinencia en recién nacidos.

Lactancia

Se ha demostrado que clonazepam se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Por lo tanto, no se debe utilizar clonazepam durante la lactancia. Si es absolutamente necesario usar clonazepam, se debe interrumpir la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se usa según las recomendaciones, clonazepam puede disminuir la capacidad de reacción hasta tal punto que la capacidad para participar activamente en el tráfico o en la operación de maquinaria puede verse afectada. Esto se aplica especialmente a la ingesta del medicamento junto con alcohol. Por lo tanto, se debe evitar por completo el manejo, la operación de maquinaria y otras actividades peligrosas o al menos durante los primeros días de tratamiento. El médico tratante debe tomar la decisión en cada caso teniendo en cuenta la reacción individual del paciente y la dosis utilizada (ver las secciones 4.5 y 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Se utilizaron las siguientes frecuencias para evaluar los efectos adversos:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raro ($< 1/10.000$)

Desconocido (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Frecuente	Raro	Muy raro	Desconocido
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>			
	trombocitopenia		
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>			
		anafilaxia	reacciones alérgicas
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			
	cambios en la libido		trastornos emocionales y del estado de ánimo, estado de confusión y desorientación, depresión (también puede estar asociada con la enfermedad subyacente),

Frecuente	Raro	Muy raro	Desconocido
			reacciones paradójicas tales como: inquietud, agitación, irritabilidad, conducta agresiva, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirios, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperquinesia, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>			
alteración de la concentración, somnolencia, tiempo de reacción prolongado, disminución del tono muscular, mareos, ataxia	dolores de cabeza	convulsiones generalizadas	trastornos reversibles tales como lentitud o dificultad para hablar (disartria), coordinación reducida de la marcha y los movimientos (ataxia), amnesia anterógrada y efectos amnésicos que pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado, aumento de la frecuencia de ciertas formas de epilepsia
<i>Trastornos oculares</i>			
nistagmo			deterioro visual reversible (diplopía)
<i>Trastornos cardíacos</i>			
			insuficiencia cardíaca, incluso paro cardíaco
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			
			depresión respiratoria
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			
	náuseas, molestias epigástricas		
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			
	urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida transitoria del cabello, cambios de pigmentación		
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>			
debilidad muscular			
<i>Trastornos renales y urinarios</i>			
	incontinencia urinaria		
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</i>			
	disfunción eréctil		
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración</i>			
fatiga (cansancio, lasitud)			

Frecuente	Raro	Muy raro	Desconocido
<i>Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento</i>			
			caídas y fracturas (mayor riesgo en pacientes que toman medicamentos sedantes o alcohol, y también en personas de edad avanzada)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos bibliográficos indican que el uso de benzodiazepinas puede aumentar el riesgo de neumonía.

Clonazepam tiene un potencial de dependencia primaria. Con la administración diaria durante algunas semanas, existe riesgo a desarrollar dependencia (ver la sección 4.4). Si se suspende el tratamiento con clonazepam, pueden aparecer síntomas de abstinencia (ver la sección 4.4).

Población pediátrica

Trastornos endocrinos

Se han informado casos aislados de desarrollo reversible de características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Aumento de la salivación e hipersecreción bronquial en lactantes y niños pequeños (ver la sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaRAM.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de clonazepam rara vez pone en peligro la vida si este medicamento se toma solo, pero puede provocar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, por regla general dura sólo unas pocas horas, pero especialmente en pacientes de edad avanzada también puede ser prolongado y periódico. Las convulsiones pueden tener lugar con mayor frecuencia, especialmente en los pacientes con concentraciones plasmáticas superiores a las terapéuticas (ver la sección 5.2). Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas agravan los trastornos respiratorios preexistentes y, por lo tanto, son más graves en aquellos pacientes con enfermedades de las vías respiratorias.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otras sustancias centralmente activas, incluido el alcohol.

Tratamiento

Se deben controlar los signos vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función del estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático por efectos cardiorrespiratorios o efectos en el sistema nervioso central.

Después de una sobredosis de clonazepam, se debe prevenir una mayor absorción utilizando un método adecuado, como, p. ej., la administración de carbón activado, dentro de las primeras 1-2 horas. En pacientes somnolientos tratados con carbón activado es imperativo mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. En el caso de intoxicaciones mixtas, se puede considerar el lavado gástrico, pero solo como medida excepcional.

Advertencia

El antagonista de las benzodiazepinas, flumazenil, **no está indicado** para los pacientes con epilepsia que han sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto de las benzodiazepinas en tales pacientes puede provocar convulsiones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Sección vacía.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, derivados de benzodiazepinas, código ATC: N03AE01

Los efectos centrales de las benzodiazepinas están mediados por el aumento de la neurotransmisión GABA-érgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA a los neurotransmisores aumenta como resultado de la modulación alostérica positiva, lo que conduce a efectos potenciados del GABA liberado sobre el canal iónico de cloruro a través de la membrana postsináptica. Al igual que otras benzodiazepinas, clonazepam posee propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, relajantes musculares y anticonvulsivas. El efecto anticonvulsivo es más pronunciado que las otras actividades.

El mecanismo de acción se basa en la potenciación de los mecanismos de inhibición presentes de manera natural en el SNC, en los que participa el neurotransmisor GABA (ácido γ -aminobutírico). Existen también datos en animales que muestran además un efecto del clonazepam sobre la serotonina. Los datos de estudios en animales y las investigaciones electroencefalográficas en humanos han demostrado que clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxismal, incluida la descarga de puntas y ondas en las convulsiones por abstinencia (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal o de otro tipo, y ondas y puntas irregulares.

Las anomalías generalizadas en el EEG se suprimen más fácilmente que las anomalías focales en el EEG. Sobre la base de estos hallazgos, clonazepam tiene efectos beneficiosos en las epilepsias generalizadas y focales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la ingesta oral de los comprimidos, el clonazepam se absorbe de manera rápida y casi total. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de 1-4 horas. La vida media de absorción es de unos 25 minutos.

La biodisponibilidad absoluta de clonazepam es de alrededor del 90 %, pero con muchas diferencias entre individuos. Los comprimidos y la solución oral de clonazepam son bioequivalentes en cuanto al grado de absorción de clonazepam, si bien la concentración plasmática máxima es menor en el caso de los comprimidos y se alcanza algo más tarde que con la solución oral.

Las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado estacionario para un régimen de dosificación de una vez al día son tres veces más altas que las de una sola dosis oral. Las relaciones de acumulación pronosticadas para regímenes de dosificación de dos y tres veces al día son 5 y 7, respectivamente. Después de varias dosis orales de 2 mg tres veces al día, las concentraciones plasmáticas de clonazepam en estado estacionario previas a la dosis promediaron 55 ng/ml. La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. Las concentraciones plasmáticas anticonvulsivantes objetivo de clonazepam oscilan entre 20 a 70 ng/ml. Se han informado efectos tóxicos graves, que dan lugar a una mayor frecuencia de convulsiones en algunos pacientes, a concentraciones plasmáticas en estado estacionario superiores a 100 ng/ml.

Distribución

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

La vida media de absorción es de aproximadamente 0,5-1 hora. El volumen de distribución es de 3 l/kg. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 82-86 %.

Biotransformación

Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamido-clonazepam. También se produce hidroxilación en la posición del C-3. El citocromo hepático P450 3A4 está implicado en la nitrorreducción de clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos.

Aproximadamente el 50-70 % de una dosis de clonazepam se excreta en la orina y el 10-30 % se excreta en las heces en forma de metabolitos. La excreción renal de clonazepam inalterado suele ser inferior al 2 % de la dosis administrada. Los metabolitos de clonazepam están presentes en la orina como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Eliminación

La semivida de eliminación media es independiente de la dosis administrada y es de 30-40 horas. La depuración de clonazepam es de aproximadamente 55 ml/min independientemente del sexo. Sin embargo, los valores de depuración normalizados de peso disminuyeron con el aumento del peso corporal.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de clonazepam. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

La unión a las proteínas plasmáticas de clonazepam en los pacientes con cirrosis es significativamente diferente a aquella de los sujetos sanos (fracción libre $17,1 \pm 1,0$ % vs. $13,9 \pm 0,2$ %). Aunque la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de clonazepam no se ha investigado más a fondo, la experiencia con otra nitrobenzodiazepina estrechamente relacionada (nitrazepam) indica que la depuración de clonazepam libre podría reducirse en la cirrosis hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se ha estudiado la farmacocinética de clonazepam en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes

En general, la cinética de eliminación en niños y adolescentes es comparable a la observada en adultos. Tras la administración de dosis terapéuticas (0,03-0,11 mg/kg) a niños y adolescentes, las concentraciones séricas estuvieron en el mismo rango (13-72 ng/ml) que las concentraciones efectivas en adultos. En los recién nacidos, las dosis de 0,10 mg/kg dieron lugar a concentraciones entre 28 y 117 ng/ml al final de una infusión corta, y descendieron a 18-60 ng/ml después de 30 minutos. Esas dosis fueron toleradas sin que se apreciaran efectos adversos. En los recién nacidos, los valores de depuración dependen de la edad posnatal. Los valores de la vida media de eliminación en recién nacidos son de la misma magnitud que los informados para adultos. En niños, se han informado valores de depuración de $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (de 2 a 18 años) y de $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (de 7 a 12 años). Estos valores disminuyeron con el aumento del peso corporal. La dieta cetogénica en niños y adolescentes no afecta las concentraciones plasmáticas de clonazepam.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años con clonazepam. Sin embargo, en un estudio de toxicidad crónica de 18 meses en ratas, no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento hasta la dosis más alta investigada de 300 mg/kg/día.

Mutagenicidad

En las pruebas de genotoxicidad con el uso de sistemas bacterianos con activación metabólica *in vitro* o mediada por el huésped, no hubo indicios de potencial genotóxico de clonazepam.

Toxicidad para la reproducción

Los estudios que investigaron la fertilidad y el rendimiento reproductivo general en ratas demostraron una tasa de embarazo reducida y una supervivencia de las crías deteriorada con dosis de 10 y 100 mg/kg/día.

Teratogenicidad

No se observaron efectos adversos maternos o embriofetales en ratones o ratas luego de la administración oral de clonazepam durante la organogénesis, a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día, respectivamente. En varios estudios con ratas después de dosis de clonazepam de hasta 20 mg/kg/día, se observó una incidencia baja, no relacionada con la dosis, de un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpados abiertos, esternebras fusionadas y defectos en las extremidades).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

Sección vacía.

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina tipo 102
Almidón pregelatinizado (maíz)
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de AL // PVC/PVdC en un estuche de cartón.
14, 20, 30, 50, 60, 100 comprimidos en estuche de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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 el producto se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa
Polonia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Números de autorización

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022