

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clonazepam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG
Clonazepam Neuraxpharm 1 mg comprimidos
Clonazepam Neuraxpharm 2 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Clonazepam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 0,5 mg de clonazepam.

Excipiente(s) con efecto conocido: 97,400 mg de lactosa.

Clonazepam Neuraxpharm 1 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 1 mg de clonazepam.

Excipiente(s) con efecto conocido: 96,900 mg de lactosa.

Clonazepam Neuraxpharm 2 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 2 mg de clonazepam.

Excipiente(s) con efecto conocido: 95,900 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido

Clonazepam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG:

Comprimido redondo de cara plana y borde biselado con "T" grabado en una cara y una ranura en la otra.

Tamaño: 7,4 – 7,9 mm x 1,8-2,4 mm

El comprimido se puede dividir en dos mitades iguales.

Clonazepam Neuraxpharm 1 mg comprimidos:

Comprimido redondo de cara plana y borde biselado con "T1" grabado en una cara y una doble ranura (forma de cruz) en la otra.

Tamaño: 7,4 – 7,9 mm x 1,8-2,4 mm

El comprimido puede dividirse en mitades o cuartos iguales.

Clonazepam Neuraxpharm 2 mg comprimidos EFG:

Comprimido redondo de cara plana y borde biselado con "T2" grabado en una cara y una doble ranura (forma de cruz) en la otra.

Tamaño: 7,4 – 7,9 mm x 1,8-2,4 mm

El comprimido puede dividirse en mitades o cuartos iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Clonazepam Neuraxpharm está indicado como terapia complementaria o en caso de falta de respuesta a otros medicamentos para el tratamiento de la mayoría de los tipos de epilepsia, especialmente las crisis de

ausencia, incluidas las crisis de ausencia atípicas, el síndrome de Lennox-Gastaut y las crisis mioclónicas y atónicas.

En los espasmos infantiles (incluido el síndrome de West) y en las convulsiones tónico-clónicas, clonazepam está indicado solo como tratamiento complementario o si no hay respuesta a otros medicamentos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe determinarse individualmente, en función 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): de 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 (de 13 a 18 años) y adultos: 0,5 mg dos veces al día.

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

Tratamiento de mantenimiento

Dependiendo de la edad, las pautas de dosis de la siguiente tabla pueden aplicarse 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 (a partir de 10 años o > 30 kg de peso corporal)	3 – 6
Adolescentes (de 13 a 18 años) y adultos	4 – 8

En el caso de los lactantes y los niños, puede ser más adecuada otra forma farmacéutica (solución oral).

Las dosis diarias deben distribuirse en 3 o 4 tomas a lo largo del día; si es necesario, puede aumentarse.

La dosis máxima recomendada en adultos es de 20 mg diarios.

La administración de clonazepam no debe interrumpirse o suspenderse bruscamente, sino que la dosis debe ser reducida gradualmente (ver también sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, debe utilizarse la dosis más baja posible. Se debe tener especial cuidado, sobre todo durante el periodo en el que se aumenta gradualmente la dosis.

Insuficiencia de la función 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).

Insuficiencia hepática

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

Forma de administración

Clonazepam Neuraxpharm es para uso oral.
Los comprimidos deben ingerirse con líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al clonazepam o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1;
- Antecedentes de dependencia al alcohol, drogas o medicamentos;
- Coma;
- Trastornos respiratorios graves;
- 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 sistema nervioso central

Debe evitarse el uso concomitante de clonazepam con alcohol y/o medicamentos con efecto depresor sobre el sistema nervioso central, ya que esto puede aumentar los efectos clínicos de clonazepam y puede provocar una sedación profunda e incluso el coma o la muerte, así como una depresión cardiovascular y respiratoria clínicamente significativa (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

Las dosis de clonazepam deben ajustarse con precaución y de forma individualizada a las necesidades de los pacientes que reciben tratamiento con medicamentos de acción central o anticonvulsivantes (antiepilépticos) (ver sección 4.5).

Clonazepam no debe suspenderse de forma brusca en pacientes con epilepsia, ya que esto puede desencadenar un “status” epiléptico. Si desde el punto de vista clínico se considera necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento, la dosis debe reducirse gradualmente. En estos casos está indicado el tratamiento combinado con otros medicamentos antiepilépticos.

En general, los pacientes con epilepsia no deben conducir vehículos. Ha de tenerse en cuenta que, incluso si la dosis de clonazepam se ajusta adecuadamente, cualquier aumento de la dosis o cambio en el tiempo de administración puede afectar a la capacidad de respuesta del paciente en función de su 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.

Es posible un aumento de la frecuencia de las convulsiones en ciertas formas de epilepsia durante el tratamiento de larga duración (ver sección 4.8).

Drogas de abuso y dependencia

El uso de las benzodiazepinas puede derivar en una dependencia psicológica y física (ver sección 4.8). Esto se aplica no solo al uso indebido de dosis particularmente altas, sino también al rango de dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. En pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o medicamentos, el riesgo es aún mayor. 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 que se ha desarrollado 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

Los síntomas de abstinencia pueden aparecer, en particular, cuando se termina un tratamiento prolongado, sobre todo con dosis elevadas (ver sección 4.2.) Los síntomas de abstinencia pueden manifestarse como temblores, 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.

Una reducción repentina de la dosis diaria o la interrupción brusca de un tratamiento breve también pueden provocar síntomas de abstinencia temporales (fenómeno de rebote).

Dado que el riesgo de reacciones de abstinencia o de interrupción es mayor tras la terminación brusca del tratamiento, debe evitarse la interrupción repentina de clonazepam, aunque sea por un período breve de tiempo, y el tratamiento debe finalizarse reduciendo gradualmente la dosis. El riesgo de padecer síntomas de abstinencia aumenta si las benzodiazepinas se utilizan en combinación con sedantes diurnos (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.

Intolerancia a la lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Clonazepam Neuraxpharm.

Niños y adolescentes

Clonazepam puede provocar un aumento de la producción de saliva o hipersecreción bronquial en bebés y niños pequeños, por lo que es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clonazepam 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 debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, ya que pueden producirse con mayor frecuencia reacciones adversas, como sedación y apatía. En este caso, la dosis de cada medicamento individual debe ajustarse para lograr el efecto óptimo deseado (ver sección 4.2).

Interacciones farmacocinéticas

Los inductores de enzimas hepáticas coadministrados, como los barbitúricos, las hidantoínas y los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, el valproato, pueden acelerar la descomposición del clonazepam y, por lo tanto, provocar un mayor aclaramiento y una disminución de hasta el 38% de los niveles séricos de clonazepam.

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 por sí mismo no provoca la inducción de sus enzimas metabolizadoras. 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 con ácido valproico puede provocar ocasionalmente un “status” epiléptico del tipo pequeño mal.

Cuando se coadministra clonazepam con depresores del sistema nervioso central (SNC) incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación y depresión cardiorrespiratoria 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 solo 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. Los análisis epidemiológicos muestran que los anticonvulsivantes 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. También existe la posibilidad de que otros factores coadyuvantes, como los factores genéticos o la propia epilepsia, desempeñen un papel más importante en el desarrollo de los defectos de nacimiento que la respuesta al medicamento. En tales circunstancias, solo se administrará el medicamento a las mujeres embarazadas cuando los beneficios potenciales sean superiores al 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 parto.

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

Si, por razones de peso, se administra clonazepam en dosis elevadas durante el final del embarazo o durante el parto, cabe esperar efectos tales como latidos irregulares del corazón en el feto y que el neonato experimente una leve insuficiencia respiratoria, hipotermia, 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)

Clase de órgano del sistema MedDRA	Frecuentes	Raros	Muy raros	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunitario			anafilaxia	reacciones alérgicas
Trastornos psiquiátricos		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
Trastornos del sistema nervioso	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.
Trastornos oculares	nistagmo			trastornos visuales reversibles (diplopía)
Trastornos cardíacos				insuficiencia cardíaca, incluida la parada cardíaca
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales		náuseas, molestias epigástricas		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		urticaria, prurito, sarpullido, pérdida temporal del cabello, alteración de la pigmentación		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	debilidad muscular			
Trastornos renales y urinarios		incontinencia urinaria		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga (cansancio, lasitud)			
Investigaciones		trombocitopenia		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				caídas, fracturas (riesgo 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.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de clonazepam rara vez amenaza la vida si solo 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). El efecto depresor respiratorio de las benzodiazepinas exacerba los trastornos respiratorios existentes y, por tanto, es más grave en los pacientes con enfermedades respiratorias.

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, si es necesario, establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En particular, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central.

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. Sin embargo, no se recomienda como medida rutinaria.

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepiléptico, derivado de las benzodiazepinas;
Código ATC: N03AE01

El clonazepam tiene propiedades calmantes, inductoras del sueño, ansiolíticas, relajantes musculares y anticonvulsivas. El efecto anticonvulsivo es más pronunciado que los otros efectos.

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.

El mecanismo de acción consiste en aumentar los mecanismos inhibitorios naturalmente existentes en el SNC a los que se asocia el neurotransmisor GABA (ácido γ -aminobutírico). 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 es efectivo tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la ingesta de clonazepam, el clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de 1-4 horas. El tiempo de absorción medio es alrededor de 25 minutos.

La biodisponibilidad absoluta del clonazepam es de alrededor del 90% con muchas diferencias entre individuos.

La relación de acumulación pronosticada para regímenes de dosificación de 2 y 3 veces al día fueron respectivamente 5 y 7.

Después de la administración repetida de 2 mg de clonazepam, tres veces al día, las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio promedian 55 ng / ml.

La relación concentración plasmática-dosis de clonazepam es lineal. Las concentraciones plasmáticas terapéuticamente efectivas de clonazepam están en el rango de 20 a 70 ng/ml. Se han manifestado efectos tóxicos graves, incluyendo mayor frecuencia de convulsiones, en la mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio 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%.

Biotransformación

Clonazepam se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N -acetilación a 7acetamido-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.

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 inferior al 2% de la dosis administrada. 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.

Farmacocinética en poblaciones especiales

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. 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) indican que el aclaramiento del clonazepam no unido podría reducirse en cirrosis hepática.

Población pediátrica

En general, la cinética de eliminación en niños y adolescentes 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 y 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 postnatal. 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 y adolescentes no afecta a las concentraciones de clonazepam.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

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.

Mutagenicidad

En los estudios de genotoxicidad que utilizan sistemas bacterianos con activación metabólica *in vitro* o mediada por huésped, no se encontraron pruebas de ningún potencial genotóxico del clonazepam.

Toxicidad reproductiva

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.

Teratogenicidad

En ratones o ratas, no se observaron efectos maternos o embrio-fetales adversos tras la

administración oral de clonazepam en dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día durante la formación de los órganos.

En varios estudios con ratas, se observó un patrón consistente de malformaciones (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras hundidas y defectos en las extremidades) tras la administración de dosis de clonazepam de hasta 20 mg/kg/día con una incidencia baja y no dependiente de la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Almidón pregelatinizado (maíz)
Estearato de magnesio
Celulosa microcristalina

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/aluminio, que contiene 20, 30, 50, 60 o 100 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Avda. Barcelona, 69
Sant Joan Despí 08970
Barcelona – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Clonazepam Neuraxpharm 0,5 mg comprimidos EFG
Clonazepam Neuraxpharm 1 mg comprimidos
Clonazepam Neuraxpharm 2 mg comprimidos EFG

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre de 2022