

**CLONAZEPAM HLB**  
**CLONAZEPAN**  
**Comprimidos por 0,5 mg – 1,0 mg – 2,0 mg**

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto de 0,5 mg contiene: Clonazepam 0,5 mg. Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Óxido de hierro rojo, Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de 1,0 mg contiene: Clonazepam 1,0 mg. Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio, Óxido de hierro amarillo.

Cada comprimido recubierto de 2,0 mg contiene: Clonazepam 2,0 mg. Excipientes: Almidón de maíz pregelatinizado, Celulosa microcristalina, Lactosa anhidra, Estearato de magnesio.

**ACCION TERAPEUTICA**

Ansiolítico - Anticonvulsivante

**INDICACIONES**

Trastornos de ansiedad: Trastornos de angustia con o sin agorafobia.

Epilepsia: Crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinimidias. Síndrome de Lennox Gastaut (variante petit mal), corno monoterapia o como terapia coadyuvante. Crisis convulsivas acinéticas o mioclónicas.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - PROPIEDADES**

**Acción Farmacológica:**

El mecanismo preciso por el cual clonazepam ejerce su efecto anticonvulsivante y en los trastornos de angustia se desconoce. Si bien se sabe que está relacionado con el aumento de la actividad inhibitoria del ácido gamma - aminobutírico (GABA) en el SNC.

En estudios con animales se observó que en las convulsiones producidas en roedores por el pentilentetrazol o, en menor extensión por estimulación eléctrica, así como en las convulsiones producidas por fotoestimulación en mandriles susceptibles son antagonizadas por Clonazepam.

Los efectos de Clonazepam en primates agresivos fueron tranquilizantes, de debilidad muscular o hipnosis.

Clonazepam tiene la capacidad de suprimir el pico y la onda de descarga en crisis de ausencia (petit mal) y de disminuir la frecuencia, amplitud, duración y propagación de la descarga en la crisis motora menor.

**Farmacocinética:**

Absorción: Después de la administración oral el clonazepam se absorbe en forma rápida y total. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas de la toma del medicamento.

Distribución: El volumen medio de distribución del clonazepam se calcula en unos 3 l/kg. Su grado de fijación a proteínas plasmáticas es del 85%. Se puede estimar que clonazepam atraviesa la barrera placentaria y se ha detectado su presencia en la leche materna.

Metabolismo: Sufre un extenso metabolismo hepático, principalmente a través del sistema citocromo P-450, incluyendo CYP3A. La transformación metabólica del clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es el 7-aminoclonazepam con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos, pero en menor proporción.

Dado que el metabolismo del clonazepam tiene lugar en el hígado, es de esperar que la enfermedad hepática altere la eliminación de la droga. Se excreta principalmente por vía urinaria. En un plazo de 4-10 días, se elimina por la orina el 50-70% de la radiactividad total de una dosis oral de clonazepam marcado, y por las heces, el 10-30%, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados.

Menos del 0,5% se recupera en la orina en forma de clonazepam inalterado.

Eliminación: La vida media de eliminación oscila entre 20 y 40 horas (promedio: 30 horas)

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis debe adecuarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerancia de cada paciente, es recomendable comenzar con dosis bajas y elevar progresivamente la dosis hasta alcanzar la dosis de mantenimiento adecuada.

**Trastornos epilépticos:**

**Adultos:** Dosis inicial: Se recomienda no superar los 1,5 mg/día repartidos en 3 tomas La dosis puede incrementarse de 0,5-1 mg cada 3 días hasta lograr el control de la crisis o hasta que la aparición de efectos adversos impida incrementos posteriores.

La dosis de mantenimiento debe ser determinada individualmente para cada paciente en función de la respuesta y la tolerancia. Dosis máxima recomendada: 20 mg/día.

**Niños de hasta 10 años de edad (o hasta 30 kg de peso):** Dosis inicial: 0,01–0,03 mg/kg/día, sin exceder los 0,05 mg/kg/día en dos o tres tomas. El incremento de la dosis no debe exceder de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,1-0,2 mg/kg/día o menor si con esta se lograra el control de las crisis o si la aparición de efectos adversos impidiera incrementos posteriores. Cuando sea posible la dosis deberá dividirse en tres tomas iguales, o bien deberá administrarse la mayor dosis antes de acostarse, a fin de minimizar la somnolencia diurna.

**Trastorno de angustia:**

Se recomienda una dosis inicial de 0,25 mg dos veces por día. La dosis puede ser incrementada a 1 mg/día luego de tres días. En ensayos clínicos esta ha resultado ser la dosis óptima en la mayoría de los pacientes, no obstante, en algunos pacientes pueden ser adecuadas dosis de hasta 4 mg/día. En tales casos la dosis puede incrementarse de 0,125 a 0,25 mg/día cada tres días, hasta lograr el control de la crisis o hasta la aparición de efectos adversos que impidan incrementos posteriores.

No hay evidencia clínica con clonazepam en trastornos de pánico en menores de 18 años.

**Uso en ancianos o debilitados, pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

El producto debe administrarse con precaución en pacientes con función renal o hepática disminuida, debido al riesgo de acumulación de clonazepam a sus metabolitos, requiriéndose en estos casos una reducción de la dosis.

Los pacientes geriátricos son particularmente sensibles a los efectos depresivos centrales. La dosis diaria no debería exceder los 0,5 mg/día divididos en 3 o 4 tomas.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al clonazepam y otras benzodiazepinas. Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, pudiendo administrarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto adecuadamente tratados. Miastenia gravis. Pacientes alcohólicos o drogadependientes. Insuficiencia respiratoria. Pacientes con evidencia bioquímica de enfermedad hepática severa.

**ADVERTENCIAS**

**Interferencia con la función cognitiva y el desempeño motor:** Deberá advertirse a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de clonazepam puede influir sobre la capacidad de reacción, debiendo por ello evitarse estas actividades durante el tratamiento.

**Abuso y dependencia:** La suspensión abrupta de la droga luego de un tratamiento prolongado puede, al igual que con otras benzodiazepinas, dar lugar a la aparición de síntomas de abstinencia de similares características que las observadas con barbitúricos y alcohol. Estos comprenden alucinaciones, trastornos de la conducta, calambres musculares y abdominales, temblor, sudoración, agitación, alteraciones del sueño y ansiedad, y en casos más severos, convulsiones o psicosis. Los síntomas más severos se presentaron en pacientes tratados con dosis excesivas durante períodos prolongados. Por lo general se han reportado síntomas de abstinencia más leves (disforia e insomnio) luego de la interrupción abrupta de un tratamiento continuo durante varios meses con dosis terapéuticas de benzodiazepinas. Se aconseja por lo tanto que la interrupción del tratamiento aunque el mismo sea de corta duración, sea progresiva, con disminución gradual de la dosis. El clonazepam al igual que otras benzodiazepinas, puede inducir dependencia, siendo mayor el riesgo en pacientes con reconocida predisposición al abuso de drogas, o con antecedentes de alcoholismo, drogadicción o con enfermedades psiquiátricas severas. Se recomienda especial vigilancia en estos pacientes.

**Embarazo y lactancia:** Existen reportes que sugieren una mayor incidencia de defectos al nacer en recién nacidos de mujeres bajo tratamiento con anticonvulsivantes: no obstante, no se ha demostrado una relación causa-efecto definida, dado que factores tales como los genéticos o la condición epiléptica per se pueden tener mayor influencia que los fármacos en la aparición de defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres bajo terapia anticonvulsivante dan a luz niños normales. Es importante destacar que las drogas anticonvulsivantes no deben ser discontinuadas en pacientes en las que están destinadas a prevenir convulsiones debido al alto riesgo de precipitar un estado epiléptico con hipoxia asociada y peligro para la vida. En aquellos casos en que la severidad y frecuencia de las convulsiones son tales que la interrupción del medicamento no pone en peligro la vida de la paciente, puede considerarse la suspensión de la droga antes o durante el embarazo, no obstante no puede afirmarse que aún las convulsiones más leves no entrañan riesgo para el embrión o el feto.

**Consideraciones generales respecto del uso de benzodiazepinas durante el embarazo:** Diversos estudios han sugerido una mayor incidencia de malformaciones congénitas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.

El tratamiento con benzodiazepinas durante el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar en el niño por nacer alteraciones en la frecuencia cardíaca, hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria, y dificultades en la succión en el neonato.

Asimismo en estos niños existe el riesgo de que experimenten síntomas de abstinencia durante el período postnatal.

**Nota:** No deberá utilizarse como ansiolítico durante el embarazo.

#### PRECAUCIONES

**Empeoramiento de las crisis convulsivas:** En los pacientes en que coexisten diferentes tipos de desórdenes epilépticos, el clonazepam puede precipitar crisis tónico-clónicas generalizadas (grand mal). Puede entonces ser necesaria la adición de otro fármaco anticonvulsivante apropiado o un incremento en la dosis de clonazepam. El uso conjunto de clonazepam y ácido valproico puede producir crisis de ausencia.

**Riesgo de interrupción abrupta:** La interrupción abrupta de Clonazepam sobre todo en pacientes con terapia a largo plazo o en altas dosis puede precipitar crisis convulsivas. Se debe discontinuar el fármaco en forma gradual.

**Pacientes que padezcan enfermedad renal:** ya que los metabolitos de clonazepam se excretan principalmente por la orina, deberá observarse con especial cuidado que debido al daño preexistente en los riñones no se produzca acumulación de los metabolitos.

**Precauciones en pacientes con otras enfermedades:** Utilizar con precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelar, en caso de intoxicación alcohólica aguda, insuficiencia hepática severa, o pacientes con apnea del sueño.

**En pacientes geriátricos o debilitados:** en aquellos que padezcan enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción hepática o renal, o que reciban tratamiento con otras medicaciones de acción central o antiépilépticas, será necesario un cuidadoso ajuste posológico.

**Embarazo:** En caso de ser estrictamente necesario el empleo de clonazepam, el médico evaluará la relación riesgo/beneficio. Debe advertirse a los pacientes que en caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con clonazepam deberán comunicárselo a su médico.

**Lactancia:** Clonazepam se excreta en la leche materna. En caso que el médico considere necesaria la administración de Clonazepam, deberá suspenderse el amamantamiento.

**Empleo pediátrico:** En el tratamiento a largo plazo, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio, ante las posibles alteraciones en el desarrollo físico y mental que pueden evidenciarse recién después de varios años.

**Hipersalivación:** El clonazepam puede producir sialorrea y un incremento en la secreción de las vías respiratorias, por ello se recomienda administrar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

**Pruebas de laboratorio:** Se recomienda realizar periódicamente recuentos sanguíneos y controles de la función hepática durante el tratamiento prolongado con clonazepam.

**Información para pacientes:** para asegurarse de un seguro y eficaz uso de Clonazepam (al igual que otras benzodiazepinas), los pacientes deben ser informados sobre el efecto de dependencia psicológica y física por lo que se debe consultar con el médico antes de aumentar la dosis ó suprimirla abruptamente.

**Nota:** No deberá usarse como ansiolítico en menores de 18 años.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

**Depresores del SNC:** Cuando el clonazepam se administra conjuntamente con otros anticonvulsivantes, antihistamínicos H1 sedantes, ansiolíticos no benzodiazepínicos, hipnóticos, derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos), o con cualquier otro fármaco depresor del SNC, puede producirse potenciación mutua de los efectos centrales, con disminución de la vigilancia.

**Alcohol:** Debe evitarse el consumo de alcohol y medicamentos que lo contengan durante el tratamiento con clonazepam, debido al riesgo de potenciación de los efectos depresores centrales.

**Drogas antiépilépticas:** En caso de administrarse concurrentemente con una o más drogas antiépilépticas, deberá ajustarse adecuadamente la dosis de cada droga.

**Ácido valproico:** La administración conjunta de clonazepam con ácido valproico puede ocasionalmente inducir crisis de petit mal epiléptico.

**Clozapina:** el uso conjunto de Clonazepam con este medicamento aumenta el riesgo de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco.

**Ranitidina y propantelina:** agentes que disminuyen la acidez gástrica no afectan significativamente la farmacocinética del clonazepam, como tampoco la fluoxetina.

**Drogas inductoras del citocromo P-450:** carbamazepina y fenobarbital inducen el metabolismo del clonazepam ocasionando una disminución del 30% en sus niveles plasmáticos. Si bien no se conoce la participación del citocromo P-450 3A en el metabolismo de clonazepam, los inhibidores del citocromo P-450 3A como los antifúngicos orales deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben clonazepam.

La fenitoína también actúa como inductora del citocromo P-450.

#### SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental, de inmediato se debe contactar al médico o recurrir al hospital más cercano.

**Centro de Referencia Toxicológica - Centro de Intoxicaciones: (011) 4962-2247 ó (011) 4962-6666**

**Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4801-7555**

Conservar este medicamento a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C. Mantener alejado de la luz y del calor.

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DE LOS NIÑOS**

#### PRESENTACIONES

CLONAZEPAM de 0,5 mg, 1,0 mg y 2,0 mg: Comprimidos recubiertos: envases con 10, 30, 500, 1000 comprimidos recubiertos, (siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario exclusivamente)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 52936

**HLBPharma Group S.A.**

Av.Int. Tomkinson 2054 - (B1642EM U) - San Isidro

Pcia.de Buenos Aires - Tel.: (011) 4372-800

Director Técnico: Eduardo D. Rodríguez, Farmacéutico.

Fecha última revisión: Mayo 2006