

CLONER®

CLONAZEPAM 0,5 y 2 mg • Comprimidos
CLONAZEPAM 2,5 mg/ml • Gotas

aumento o pérdida de peso, anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, incrementos transitorios de las transaminasas séricas y la fosfatasa alcalina.

SOBREDOSIFICACION

Los síntomas de la sobredosificación se deben principalmente a la depresión del SNC que incluyen somnolencia, confusión, coma y disminución de los reflejos. El tratamiento incluye monitoreo de la respiración, pulso y presión sanguínea, medidas de compensación general y lavaje gástrico inmediato. Debería administrarse fluidos por vía endovenosa y mantener las vías respiratorias despejadas, la hipotensión puede tratarse con levarterenol o metaraminol. Con el fin de tratar la depresión del SNC puede administrarse metilfenidato o cafeína y sodio benzoato. Se desconoce el valor de la diálisis.

El Flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiazepínicos, es indicado para revertir completa o parcialmente los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede ser utilizado en los casos en que se sospecha de sobredosis con benzodiazepinas. Previo a la administración de Flumazenil, es necesario instituir las medidas necesarias para mantener una adecuada ventilación, las vías aéreas despejadas y el acceso intravenoso. El Flumazenil se emplea como tratamiento adjunto no sustitutivo de las medidas indicadas para el tratamiento de una sobredosis. Los pacientes tratados con Flumazenil deben ser monitoreados para detectar la presencia de resedación, depresión respiratoria o algún efecto residual de las benzodiazepinas durante un período apropiado luego del tratamiento.

El médico debe estar alerta del riesgo de convulsiones en asociación con el tratamiento con Flumazenil, particularmente en los pacientes tratados por tiempo prolongado con benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos cíclicos. El Flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia quienes hayan sido tratados con benzodiazepinas. El efecto antagónico de las benzodiazepinas en estos pacientes puede provocar convulsiones. Raramente, quedan secuelas serias de las sobredosis con benzodiazepinas, excepto si concomitantemente se ingiera alcohol u otras drogas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION
CONCURRED AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ
(011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS
(011) 4654-6648 y 4658-7777

**ABUSO Y
DEPENDENCIA**

Se han observado síntomas de abstinencia similares en carácter a los de los barbitúricos y alcohol (por ej., convulsiones, psicosis, alucinaciones, alteraciones de la conducta, temblor, calambres abdominales y musculares) luego de la suspensión abrupta del Clonazepam. Los síntomas de abstinencia más severos usualmente se limitan aquellos pacientes que han recibido dosis excesivas por períodos prolongados. Generalmente los síntomas de abstinencia más leves (por ej. disforia e insomnio) han sido reportados después de la interrupción abrupta de la terapia en pacientes que han recibido benzodiazepinas en forma continua a dosis terapéuticas durante varios meses. En el caso de los individuos con tendencia adictiva (como drogadependientes o alcohólicos) debe administrarse el Clonazepam bajo estricta vigilancia debido a su predisposición a la habituación y dependencia.

PRESENTACION

CLONER® 0,5 y 2: envases conteniendo 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos; los tres últimos para uso hospitalario.
CLONER® Gotas: envase conteniendo 1, 10, 100 y 1000 frascos gotero de 10 y 20 ml; los tres últimos para uso hospitalario.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE
BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Este medicamento puede producir dependencia y somnolencia.
Evitar el consumo de bebidas alcohólicas
Psico Lista IV.

Directora Técnica: María Florencia Pérez - Farmacéutica.

Elaborado por:



Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales

Planta Industrial y Administración:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel.: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1000/1001

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.667
Rev. 02/11
IPPR07611A

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:
Clonazepam.....0,5 mg..... (*) 2,0 mg
Cellulose 80.....71,483 mg..... 285,93 mg
Croscarmelosa sodica.....2,25 mg..... 9 mg
Lauril sulfato de sodio.....0,017 mg..... 0,07 mg
Estearato de magnesio, c.s.....0,75 mg..... 3 mg
(*) comprimido triturado multidosis.

Cada 100 ml de gotas contiene:
Clonazepam.....0,250 g
Sacarina sodica..... 0,5 g
Acido acetico al 10 % C.S.P. ph= 3,5-4,5
Propilglicol C.S.P..... 100 ml

**ACCION
TERAPEUTICA**

Ansiolítico - Anticonvulsivante.

INDICACIONES

El Clonazepam es indicado:
- solo o como tratamiento adjunto del síndrome de Lennox - Gastaut (variante del Petit Mal), de crisis agónicas y mioclónicas. También en pacientes con crisis de ausencia (Petit Mal) que no hayan respondido satisfactoriamente a las succinimidas.
En algunos estudios, más de un 30 % de los pacientes han mostrado pérdida de la actividad convulsivante, comúnmente entre los primeros 3 meses de administración. En algunos casos, es necesario reajustar la dosificación para reestablecer la eficacia.
- en el tratamiento de los trastornos por ansiedad generalizada, incluyendo ataques de pánico.

**ACCION
FARMACOLOGICA**

El Clonazepam, como todas las benzodiazepinas, es un depresor del SNC. El sitio y el mecanismo de acción del Clonazepam no han sido aun completamente esclarecidos. Se cree que su acción se debe a un aumento del neurotransmisor de acción inhibitoria, GABA (ácido gammaaminobutírico), que es uno de los mayores neurotransmisores inhibitorios en cerebro y media tanto una inhibición pre como post - sináptica en todas las regiones del SNC. Tiene una acción agonista sobre los receptores benzodiazepínicos, que forman parte de una unidad supramolecular funcional conocida como el complejo ionóforo cloruro receptor GABA - benzodiazepina. La activación del receptor gabaérgico resulta en una apertura del canal de cloruro, que permite un flujo de cloruros a través de la membrana neuronal. Usualmente, esto resulta en una hiperpolarización de la neurona post-sináptica, que inhibe la actividad de la neurona, traduciéndose en una disminución de la excitabilidad neuronal, que atenúa subsecuentemente los transmisores excitatorios despolarizantes. Las benzodiazepinas, como el Clonazepam, incrementan la frecuencia de apertura del canal de cloruros, probablemente por aumento de la unión del GABA a su receptor ó facilitando el enlace del receptor del GABA a los canales de cloruros. El Clonazepam además parece actuar en forma independiente del GABA.

Su acción anticonvulsivante parece explicarse al menos parcialmente, por un aumento de la inhibición postsináptica. Suprime la expansión de la actividad convulsivante producida por el foco epiléptico en cortex, talamo y estructuras límbicas, pero no anula la descarga anormal en el foco.

FARMACOCINETICA

Luego de la administración oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. La biodisponibilidad absoluta es cercana al 90 %. Alcanza concentraciones plasmáticas máximas entre 1 y 4 horas luego de su administración oral. Alrededor de un 85 % se une a las proteínas plasmáticas. Es altamente metabolizado en el organismo, excretándose menos del 2 % como droga sin cambios en orina. Su biotransformación ocurre principalmente por reducción del grupo 7- nitro al derivado 4- amino; este derivado puede ser acetilado, hidroxilado o glucuronizado. El citocromo P-450 incluyendo el CYP3A puede jugar un rol importante en la reducción y oxidación del Clonazepam. La vida media de eliminación es de 30 a 40 horas. La farmacocinética no depende de la dosis en el rango de dosis recomendado. No hay evidencia que indique que el Clonazepam induzca su propio metabolismo o el de otras drogas en el hombre.

Farmacocinética en subpoblaciones demográficas y en estados de enfermedad: no se han realizado estudios que evalúen las diferencias farmacocinéticas del Clonazepam según el sexo y edad del paciente o en los casos de insuficiencia renal o hepática. Ya que el Clonazepam es metabolizado por vía hepática, es posible que en caso de hepatopatologías la eliminación de la droga sea insuficiente; por lo que se recomienda administrar con cuidado en estos pacientes.

**POSOLOGIA Y
ADMINISTRACION**

Trastornos convulsivos: - **Adultos:** la dosis inicial no debe exceder los 1,5 mg/ día administrados en 3 tomas divididas. La dosis puede incrementarse de 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta que las convulsiones puedan ser adecuadamente controladas y el paciente no experimente reacciones adversas. La dosis de mantenimiento depende de la respuesta de cada paciente. La dosis máxima recomendada es de 20 mg/ día. El uso de múltiples anticonvulsivantes puede resultar en un incremento de los efectos adversos depresores.

- **Uso en pediatría:** Niños hasta 10 años o 30 Kg de peso corporal: 0,01 a 0,03 mg/ Kg/ día y no debe excederse los 0,05 mg/ Kg/ día, administrado en 2 ó 3 tomas divididas. La dosis no debe ser incrementada en más de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta que la dosis de mantenimiento diaria de 0,1 a 0,2 mg/ Kg/ día sea alcanzada, al menos que las convulsiones sean controladas o los pacientes experimenten reacciones adversas. Siempre que sea posible la dosis debe administrarse en 2 ó 3 tomas divididas y la mayor dosis debe administrarse en la toma que se realiza antes de dormir.

- **Crisis de pánico:** - **Adultos:** la dosis inicial no debe exceder los 0,25 mg 2 veces al día. Puede incrementarse la dosis de ataque para

la mayoría de los pacientes a 1 mg/ día luego de 3 días de tratamiento. Se ha observado en estudios realizados que dosis mayores a ésta son menos efectivas y se asocian a más efectos adversos. No obstante, es posible que algunos pacientes puedan beneficiarse con dosis mayores a 1 mg/ día hasta la dosis máxima recomendada de 4 mg/ día; y en estas circunstancias los incrementos de dosis deben ser de 0,125 a 0,25 mg administrando la dosis diaria en 2 tomas y realizarse cada 3 días hasta el control satisfactorio de las crisis de pánico o hasta que los efectos adversos sean intolerables para el paciente. Con el objeto de reducir la somnolencia es de preferencia administrar la dosis diaria en una toma antes de acostarse.

El tratamiento debe discontinuarse en forma gradual con disminuciones de la dosis de 0,125 mg 2 veces al día, cada 3 días hasta la suspensión total de su administración.

No hay suficiente información acerca del período de tiempo que debe administrarse el Clonazepam. Por lo tanto, el médico que opte por utilizar esta medicación en tratamientos prolongados debe reevaluar periódicamente su uso.

- **Uso en pediatría:** no existe experiencia clínica del uso de Clonazepam en el tratamiento de las crisis de pánico en pacientes menores de 18 años.

ADVERTENCIAS

Interferencia con el desarrollo motor y cognitivo: debido a que el Clonazepam produce depresión de SNC, los pacientes deben ser advertidos de evitar o realizar con cuidado tareas que demanden alta concentración como el manejo de maquinaria peligrosa o conducir vehículos. Además, deben ser advertidos de no consumir alcohol u otros depresores del SNC durante el tratamiento.

Embarazo: Estudios en animales: en 3 estudios realizados en conejos hembras embarazadas a las cuales se les administraron dosis de 0,2; 1; 5 ó 10 mg/ Kg/ día (la menor dosis equivalente a 0,2 veces la máxima dosis recomendada para humanos de 20 mg/ día para trastornos convulsivos y equivalente a la máxima dosis de 4 mg/ día para las crisis de pánico en base a mg/ m²) durante el período de organogénesis, se han observado una serie de malformaciones (paladar abierto, párpado abierto, defectos límbicos, etc) con una baja incidencia no dependiente de la dosis administrada. Han ocurrido reducciones de la ganancia de peso materno a dosis de 5 mg/ Kg/ día o mayores y reducción del crecimiento embriofetal en un estudio a dosis de 10 mg/ Kg/ día. No se han observado efectos adversos sobre la madre o el feto en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/ Kg/ día ó 40 mg/ Kg/ día, respectivamente (4 y 20 veces la máxima dosis humana recomendada de 20 mg/ día para trastornos convulsivos y 20 a 100 veces la máxima dosis de 4 mg/ día para las crisis de pánico, respectivamente en base a mg/ m²).

Consideraciones generales acerca de los anticonvulsivantes: información reciente sugiere que existe una asociación entre el uso de anticonvulsivantes en mujeres con epilepsia y una elevada incidencia de defectos de nacimiento en niños nacidos de estas mujeres. Los datos que se tienen son más extensos para drogas como la difenilhidantoína y el fenobarbital, pero éstos son los más comúnmente prescritos; menor cantidad de reportes sistemáticos sugieren una posibilidad similar con todos los anticonvulsivantes. No es posible aun determinar la relación causal y el efecto de los anticonvulsivantes sobre los defectos de nacimiento informados. Existen problemas metodológicos intrínsecos en la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de la droga en humanos; la posibilidad igual existe que otros factores (por ej. factores genéticos o la misma condición epiléptica) pueden ser más importantes que el tratamiento con estas drogas. De la gran mayoría de las pacientes tratadas con medicación anticonvulsivante nacen niños normales. Es importante que el anticonvulsivante sea discontinuado en pacientes en las cuales son tratadas para prevenir las convulsiones debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con tendencia a la hipoxia y amenaza de vida. En los casos individuales donde la severidad y frecuencia de las convulsiones son tales que la suspensión de la medicación no represente una seria amenaza para el paciente, debe ser discontinuada la terapia previo o durante el embarazo; de todas formas, no puede predecirse con confianza que no se desarrollen convulsiones leves que pueden ser riesgosas para el desarrollo del embrión o feto.

Consideraciones generales sobre las benzodiazepinas: en varios estudios realizados se ha sugerido una asociación de malformaciones congénicas y el uso de benzodiazepinas. Además, existen riesgos no teratogénicos asociados al uso de este tipo de medicación durante el embarazo. Se han reportado casos de flaccidez neonatal, dificultades en la respiración y la alimentación e hipotermia en niños nacidos de madres que han recibido benzodiazepinas durante el embarazo. Además, estos niños pueden presentar síntomas de síndrome de abstinencia durante el período postnatal.

Advertencias sobre el uso de Clonazepam en mujeres en edad fértil: debido a lo anteriormente descrito, debe asumirse que el Clonazepam es capaz de incrementar el riesgo de anomalías congénicas cuando se administra durante el primer trimestre de embarazo. Debido a que raramente es de urgencia su uso en el tratamiento de las crisis de pánico, debe evitarse su administración durante el primer trimestre de embarazo. En caso que la paciente quede embarazada durante el tratamiento con Clonazepam debe comunicarse con su médico y considerar la posibilidad de suspensión del tratamiento.

Síntomas de abstinencia: del tipo que se observan con los barbitúricos se han presentado luego de la suspensión del tratamiento con benzodiazepinas (Ver Abuso y Dependencia).

CONTRAINDICACIONES

El Clonazepam está contraindicado en pacientes con:

- antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- evidencias clínicas o bioquímicas de insuficiencia hepática significativa.
- glaucoma agudo de ángulo estrecho.

PRECAUCIONES

Generales: cuando es utilizado en pacientes en los que coexistan diferentes tipos de crisis convulsivas, el Clonazepam puede incrementar

la incidencia o precipitar la crisis tónico-clónicas generalizadas (Grand Mal). Esto requiere de la administración de la medicación adecuada o un aumento en la dosis de la misma.

La suspensión abrupta de la administración de Clonazepam, particularmente en aquellos pacientes bajo tratamiento de larga duración o en altas dosis, puede precipitar en crisis epilépticas. Por lo tanto se recomienda una suspensión gradual de la administración de Clonazepam, muchas veces se indica la sustitución simultánea con otro agente anticonvulsivante.

Se sugiere realizar controles periódicos de sangre y de la función hepática durante los tratamientos prolongados

Debe considerarse en los casos de pacientes con patologías respiratorias crónicas la capacidad del Clonazepam para producir aumento de la salivación sumado a la posibilidad de desarrollo de depresión respiratoria.

Debe administrarse con precaución a pacientes quirúrgicos o no ambulatorios debido a los efectos antitusivos del Clonazepam.

Insuficiencia renal: Debido a que el Clonazepam es excretado principalmente por vía renal, debe administrarse en concentraciones menores a las recomendadas a los pacientes con insuficiencia renal con el fin de evitar una acumulación excesiva de la droga.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad: No se dispone de información al respecto.

Interacciones medicamentosas: - Alcohol o drogas depresoras del SNC: el uso concurrente aumenta las acciones depresoras sobre el SNC, por lo tanto debe reducirse la dosis de uno o ambos agentes. Cuando el Clonazepam es administrado concurrentemente con analgésicos opioides la dosis de éste último debería reducirse al menos un tercio de la dosis recomendada.

- Antidepresivos tricíclicos: el uso concurrente con dosis iguales o superiores a los 4 mg de Clonazepam se observó incrementos en las concentraciones plasmáticas de Imipramina y Desipramina en aproximadamente 31 y 20 %, respectivamente.

- Carbamazepina: el uso concurrente con Clonazepam puede conducir a un aumento de su metabolismo, lo que lleva a una disminución de las concentraciones plasmáticas y una reducción de la vida media. Esto se debe a una inactivación de la actividad de las enzimas microsomales hepáticas.

- Clozapina: con el uso concomitante con Clonazepam puede producirse colapso, algunas veces acompañado de depresión respiratoria o arresto. Algunos médicos recomiendan la suspensión del Clonazepam al menos una semana antes de la iniciación de la terapia con Clozapina.

- Levodopa: el uso concurrente de benzodiazepinas puede disminuir los efectos terapéuticos de la levodopa.

- Zidovudina: en la teoría el uso concurrente con benzodiazepinas podría inhibir competitivamente la glucuronización hepática y disminuir el clearance de la Zidovudina, lo que se produciría un potencial aumento de la toxicidad.

Embarazo: (Ver Advertencias) Es recomendable la suspensión del tratamiento con Clonazepam evaluándose los riesgos y beneficios y sólo debería llevarse a cabo en caso de crisis epilépticas leves o infrecuentes en ausencia de medicación y cuando la posibilidad de desarrollar síntomas de abstinencia no sea alta.

Lactancia: Debido a que otras benzodiazepinas son excretadas en leche materna debe evitarse el uso de Clonazepam durante este período.

Uso en Pediatría: debido a la posibilidad de desarrollo de reacciones adversas tanto físicas como psíquicas que se evidencian solo varios años después del uso de Clonazepam, debe considerarse los riesgos y/o beneficios de su uso durante tiempo prolongado en el tratamiento de trastornos convulsivos en esta población. La seguridad y efectividad de su uso en pacientes menores de 18 años para el tratamiento de ataques de pánico, no ha sido aún establecida.

Uso en Geriatría: los individuos de esta población son más sensibles a las acciones de las benzodiazepinas sobre el SNC. Es recomendable limitar la dosis a la mínima efectiva y en caso de ser necesario aumentar la misma en forma gradual con el fin de disminuir la posibilidad de desarrollo de ataxia, mareos y efecto sedante excesivo.

REACCIONES ADVERSAS

La reacción adversa más frecuente es la depresión sobre el SNC. Datos extraídos de la experiencia clínica muestran que un 50 % de los pacientes presentan somnolencia y un 30 % ataxia. En algunos casos estos síntomas disminuyen con el tiempo, se han notificado alteraciones del comportamiento en un 25 % de los pacientes.

Otras de las reacciones adversas informadas han sido:

Neurológicos: movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadococinesia, ojos vidriosos, cefalea, hemiparesis, hipotonía, nistagmus, depresión respiratoria, temblor, vértigo.

Psiquiátricos: confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis, ideas suicidas (los efectos en el comportamiento son más frecuentes en pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos). Se han observado las siguientes reacciones paradojales: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Respiratorios: congestión bronquial, rinorrea, respiración entrecortada, hipersecreción en la parte superior del sistema respiratorio.

Cardiovasculares: palpitaciones.

Dermatológicos: alopecia, hirsutismo, rash cutáneo, edema en tobillos y rostro.

Gastrointestinales: anorexia, constipación, sequedad bucal, encopresis, gastritis, hepatomegalia, aumento del apetito, náuseas.

Genitourinarias: disuria, enuresis, nocturia, retención urinaria.

Musculoesqueléticos: debilidad muscular, dolor.

Otros: deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía,