

Folleto de Información al Profesional

Ravotril®

Clonazepam

Antiepiléptico

DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Agente antiepiléptico.

Agente antipático.

Código ATC: N03AE01.

1.2 Forma farmacéutica

- Gotas
- Comprimidos
- Solución inyectable

1.3 Vía de administración

- *Oral:*
 - Comprimidos
 - Gotas
- *Intravenosa (ampollas):*
 - Inyección
 - Infusión
- *Intramuscular (ampollas):*
 - Inyección

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Gotas: no procede.

Comprimidos: no procede.

Folleto de Información al Profesional

Ampollas: producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: clonazepam.

Gotas:

2,5 mg/ml (1 gota = 0,1 mg de principio activo).

Comprimidos:

0,5 mg, 1 mg y 2 mg.

Excipientes: Los comprimidos de Ravotril contienen lactosa. Véase la advertencia sobre la lactosa en 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales de empleo generales.

Ampollas:

Cada estuche contiene 5 ampollas con 1 mg de principio activo en 1 ml de solución y 5 ampollas (1 ml) de agua estéril para inyectables como diluyente, para mezclar antes de la inyección i.v. o i.m.

Excipientes: Las ampollas de Ravotril contienen alcohol bencílico. Véase la advertencia sobre el alcohol bencílico en 2.3 Contraindicaciones.

Diluyente: Agua estéril para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Ravotril está indicado como tratamiento de primera línea de pacientes con ausencias típicas (pequeño mal), ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), crisis mioclónicas o crisis atónicas (*drop-attack* epiléptico).

Ravotril está indicado como tratamiento de segunda línea de los espasmos infantiles (síndrome de West).

En las crisis tónico-clónicas (gran mal), las crisis parciales –simples y complejas– y en las crisis tónico-clónicas generalizadas secundarias, Ravotril está indicado como tratamiento de tercera línea.

Ravotril por vía intravenosa (i.v.) ha demostrado ser eficaz para controlar diferentes tipos de estado de mal epiléptico.

Ravotril está indicado para tratar los trastornos de crisis de pánico, con o sin agorafobia.

Folleto de Información al Profesional

2.2 Posología y administración

Posología habitual en la epilepsia

La dosis de Ravotril ha de ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica del paciente, la tolerabilidad del producto y la edad del paciente. En los lactantes se deben utilizar las gotas para un ajuste posológico óptimo. Los comprimidos de 0,5 mg facilitan la administración a los adultos de dosis diarias bajas en las fases iniciales del tratamiento.

En general, Ravotril se administra como monoterapia de dosis baja en nuevos casos no resistentes al tratamiento.

El efecto de una dosis oral única de Ravotril comienza al cabo de 30-60 minutos y se mantiene durante 6-8 horas en los niños y 8-13 horas en los adultos. El efecto de una dosis i.v. es inmediato y se mantiene 2-3 horas.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al comienzo del tratamiento, es muy importante comenzar con una dosis baja de Ravotril y aumentar paulatinamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que se considere adecuada para el paciente.

La dosis inicial para lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso) es de 0,01-0,03 mg/kg/día, fraccionada en 2 o 3 tomas. La dosis debe aumentarse en no más de 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance una *dosis de mantenimiento* de aproximadamente 0,1 mg/kg/día, las convulsiones estén bajo control o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis. La *dosis máxima* en los niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día, y no debe sobrepasarse.

Si Ravotril se prescribe en gotas, éstas deben administrarse con una cuchara, mezcladas con agua, té o zumo de frutas si se desea.

De acuerdo con las dosis establecidas para los niños de hasta 10 años (véase más arriba) y los adultos (véase más adelante), para los niños y adolescentes de 10 a 16 años puede recomendarse una dosis inicial de 1-1,5 mg/día, fraccionada en 2-3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individual (por lo general, 3-6 mg/día).

La *dosis inicial* para los adultos no debe superar los 1,5 mg/día, fraccionada en 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,5 mg cada 72 horas hasta que las convulsiones estén adecuadamente controladas o los efectos secundarios impidan seguir aumentándola. La *dosis de mantenimiento* debe ajustarse en cada paciente en función de la respuesta individual. Habitualmente, suele bastar con una dosis de mantenimiento de 3-6 mg diarios. La dosis terapéutica máxima para los adultos es de 20 mg diarios y no debe sobrepasarse.

Folleto de Información al Profesional

La dosis total diaria debe fraccionarse en 3 tomas iguales. Si éstas no son iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de acostarse. Se aconseja alcanzar la dosis de mantenimiento al cabo de 1-3 semanas de tratamiento. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la dosis diaria total puede administrarse en una sola toma antes de acostarse.

Antes de agregar Ravotril a un régimen antiepiléptico previo, ha de tenerse en cuenta que el empleo de múltiples anticonvulsivantes puede provocar un aumento de los efectos secundarios.

Tratamiento parenteral

Administración intravenosa:

La vía i.v. se utiliza principalmente para el tratamiento del **estado de mal epiléptico**:

Lactantes y niños

Media ampolla (0,5 mg) en inyección i.v. lenta o infusión i.v.

Adultos: Una ampolla (1 mg) en inyección i.v. lenta o infusión intravenosa. Esta dosis puede repetirse si es necesario (1-4 mg suelen bastar para que revierta el estado de mal epiléptico). En los adultos, la velocidad de inyección no debe superar los 0,25-0,5 mg (0,5-1,0 ml de la solución preparada) por minuto y la dosis total administrada no debe sobrepasar los 10 mg.

Administración intramuscular (i.m.):

La vía i.m. debe reservarse para casos excepcionales o cuando la vía i.v. resulte impracticable (el $T_{m\acute{a}x}$ es de 3 horas cuando se utiliza la vía i.m.).

Inyección intravenosa lenta

La solución inyectable con 1 mg de principio activo sólo debe practicarse tras la adición de 1 ml de diluyente, con el fin de evitar la irritación venosa local. La solución inyectable debe prepararse inmediatamente antes de su utilización. La inyección i.v. debe administrarse lentamente, y siempre con la monitorización continua del EEG, la respiración y la tensión arterial.

Infusión intravenosa

Ravotril (sólo la ampolla con el principio activo) puede diluirse para infusión i.v. (véase 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Posología en los trastornos de crisis de pánico

Adultos

Folleto de Información al Profesional

La dosis inicial para los adultos con trastornos de angustia es de 0,25 mg dos veces al día (0,5 mg/día).

Al cabo de 3 días puede aumentarse la dosis a 0,5 mg dos veces al día (1 mg/día). Los aumentos siguientes de la dosis pueden realizarse a intervalos de 3 días hasta que el trastorno de angustia está controlado o hasta que los efectos secundarios lo permitan.

La dosis de mantenimiento es habitualmente de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede prescribirse una dosis máxima de 2 mg dos veces al día (4 mg/día).

Una vez alcanzada una dosis estable, se puede cambiar a una dosis diaria en una toma, habitualmente al acostarse.

Duración del tratamiento: Tratamiento de mantenimiento se recomienda durante un mínimo de 12-24 meses; en ciertos casos, indefinidamente.

Después de al menos 1 año de respuesta, puede intentarse una suspensión gradual con un seguimiento estrecho del paciente. Si se produce una recaída, debe comenzarse de nuevo la medicación.

La retirada del medicamento debe ser gradual, con una reducción de la dosis de 0,25 mg cada 3 días hasta la retirada total.

2.2.1 Pautas posológicas especiales ***Epilepsia y trastornos de angustia (pánico)***

Ancianos

Los ancianos requieren un cuidado especial durante el incremento progresivo de la dosis.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en pacientes con insuficiencia renal; ahora bien, considerando la farmacocinética del clonazepam, no es preciso ajustar la dosis en tales pacientes (véase 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática. No existen datos sobre la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del clonazepam (véase 2.4.1 Advertencias y precauciones especiales de empleo generales).

Epilepsia

Folleto de Información al Profesional

Ravotril puede administrarse simultáneamente con otros –uno o más– antiepilépticos, en cuyo caso hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento con Ravotril, como con cualquier otro antiepiléptico, no debe suspenderse de forma brusca, sino que ha de retirarse de forma gradual (véase 2.6 Reacciones adversas).

Trastornos de angustia (pánico)

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia del clonazepam en los trastornos de angustia en niños.

2.3 Contraindicaciones

Ravotril está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al clonazepam o a alguno de sus excipientes o con insuficiencia respiratoria grave.

Las ampollas de Ravotril contienen alcohol bencílico. Dado que se han descrito casos de déficit neuropsicológico permanente y fallo orgánico multisistémico asociados al alcohol bencílico, ha de evitarse el uso de este medicamento en recién nacidos, particularmente en los prematuros.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

2.4.1 Generales

Ravotril ha de utilizarse con especial precaución en las siguientes situaciones: ataxia medular, ataxia cerebelosa, alcoholismo agudo, intoxicación aguda por drogas, hepatopatía grave (por ejemplo: cirrosis hepática).

El uso de benzodiacepinas en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción exige una precaución extrema.

Véanse las advertencias sobre utilización en lactantes y niños pequeños en 2.5.4 Uso en pediatría.

La dosis de Ravotril debe ajustarse individualmente con especial cuidado en pacientes que sufran una neumopatía (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o una hepatopatía, así como en los que estén recibiendo antiepilépticos u otros fármacos de acción central (véase 2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Folleto de Información al Profesional

Como todos los fármacos de este tipo, Ravotril puede afectar a la capacidad de reacción de los pacientes (por ejemplo: aptitud para conducir, comportamiento en el tráfico rodado) según la dosis, la administración y el grado de sensibilidad individual (véase 2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas).

Como con todos los anticonvulsivantes, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con Ravotril en los pacientes epilépticos, pues podría provocar la aparición de estado de mal epiléptico. Si el médico considera necesario reducir la dosis o retirar el medicamento, debe hacerlo de forma gradual.

Para la administración i.v. ha de seleccionarse una vena de grosor suficiente e inyectar el medicamento muy lentamente, con la monitorización continua de la respiración y la tensión arterial. Si la inyección es demasiado rápida o el grosor de la vena es insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis y flebotrombosis.

Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de depresión o intentos de suicidio.

En los adultos, la velocidad de inyección no debe superar los 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml de la solución preparada) por minuto (véase 2.2 Posología y administración).

Los pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa (la deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa-galactosa) no deben tomar Ravotril.

2.4.2 Dependencia y abuso farmacológico

Las benzodiazepinas pueden crear dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia, que aumenta con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente alta en los pacientes predispuestos con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Una vez desarrollada dependencia física, la supresión brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado período de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se disminuye o retira de forma brusca. Los síntomas consisten en temblor, sudación, agitación, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea, mialgias, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos graves pueden presentarse los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, parestesias en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se suspende de forma brusca, debe evitarse la retirada brusca del fármaco. El tratamiento –aunque haya sido de breve duración– se retirará siempre mediante la reducción gradual de la dosis diaria.

Folleto de Información al Profesional

2.4.3 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque se administre de la forma indicada, el clonazepam puede enlentecer los reflejos en grado tal, que la capacidad de conducir vehículos o manejar maquinaria quede seriamente afectada. El alcohol agrava este efecto.

Así pues, deben evitarse la conducción de vehículos, el manejo de maquinaria u otras actividades peligrosas durante el tratamiento con Ravotril, al menos durante los primeros días. La decisión última corresponde al médico, quien tendrá en cuenta la dosis administrada y la respuesta del paciente al tratamiento (véase 2.6 Reacciones adversas).

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ravotril puede administrarse simultáneamente con otros –uno o más– antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe acompañarse de una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo: sedación, apatía). En un caso tal, ha de ajustarse la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y valproato pueden inducir la degradación metabólica del clonazepam, dando lugar a un aumento del aclaramiento y un descenso de la concentración plasmática del clonazepam durante la administración simultánea.

La sertralina y la fluoxetina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, no influyen en la farmacocinética del clonazepam cuando se administran simultáneamente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente a estado epiléptico de ausencias típicas.

La administración simultánea de Ravotril y otros fármacos de acción central (por ejemplo: antiepilépticos, anestésicos, hipnóticos, antipsicóticos, algunos analgésicos, miorrelajantes), puede potenciar mutuamente sus efectos. Tal es el caso asimismo, y muy especialmente, con el alcohol. Si se decide combinar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.

Los pacientes epilépticos tratados con Ravotril han de abstenerse totalmente del alcohol, puesto que su ingestión podría alterar los efectos farmacológicos, disminuir la eficacia del tratamiento o provocar efectos secundarios imprevistos.

Folleto de Información al Profesional

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Considerando los datos de los estudios preclínicos, no puede excluirse la posibilidad de que el clonazepam tenga el potencial de provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Ahora bien, de los informes epidemiológicos publicados es difícil determinar que fármaco o asociación de fármacos causa defectos en el neonato. Existe también la posibilidad de que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (por ejemplo: factores genéticos) o a la propia epilepsia. Por consiguiente, Ravotril sólo debe administrarse durante el embarazo cuando los beneficios esperados sean mayores que el riesgo para el feto.

Durante el embarazo sólo se administrará Ravotril si es absolutamente necesario. La administración de dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades del latido fetal, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido. Debe tenerse presente que tanto el embarazo en sí como la suspensión brusca de la medicación pueden agudizar la epilepsia.

2.5.2 Parto

Véase 2.5.1 Embarazo

2.5.3 Lactancia

Aunque está demostrado que el midazolam sólo pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con Ravotril no deben amamantar a sus hijos. Si el tratamiento con Ravotril se considera absolutamente necesario, debe suspenderse la lactancia materna.

2.5.4 Uso en pediatría

En los lactantes y niños pequeños, Ravotril puede dar lugar a hipersalivación e hipersecreción bronquial. Por ello, han de extremarse las precauciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias. Véase 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

2.5.5 Insuficiencia renal

Véase 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.6 Insuficiencia hepática

Véase 2.4.1 Reacciones adversas generales (Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Folleto de Información al Profesional

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Estudios clínicos

Trastornos de angustia (pánico)

En la tabla siguiente se presentan los datos de 3 estudios clínicos controlados con placebo en el que participaron 477 pacientes que recibieron tratamiento activo. Se incluyen los acontecimientos adversos registrados en $\geq 5\%$ de los pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento activo.

Tabla 1 Acontecimientos adversos en $\geq 5\%$ de los pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento activo.

Acontecimiento adverso	Placebo (%) (n = 294)	De 1 a < 2 mg/día (%) (n = 129)	De 2 a < 3 mg/día (%) (n = 113)	> 3 mg/día (%) (n = 235)
Somnolencia	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefalea	24,8	13,2	15,9	21,3
Infección respiratoria alta	9,5	11,6	12,4	11,9
Fatiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depresión	2,7	10,1	8,8	9,4
Mareo	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidad	2,7	7,8	5,3	8,5
Insomnio	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,3	0,8	4,4	8,1
Pérdida del equilibrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Náuseas	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordinación anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensación de vértigo	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusitis	3,7	3,1	8,0	4,3
Deterioro de la concentración	0,3	2,3	5,3	3,8

Folleto de Información al Profesional

2.6.2 Poscomercialización

Epilepsia y trastornos de angustia (pánico)

Las siguientes reacciones adversas son relativamente frecuentes: cansancio, somnolencia, lasitud, hipotonía muscular, pérdida de fuerza muscular, mareo, sensación de vértigo, ataxia, enlentecimiento de los reflejos. Estos efectos suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se pueden prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

También se han descrito disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación. Amnesia anterógrada puede presentarse con dosis terapéuticas de benzodiazepinas; el riesgo crece a medida que aumenta la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conducta inadecuada.

Depresión puede darse en los pacientes tratados con Ravotril, pero también puede estar asociada a la enfermedad subyacente.

Se han descrito las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños demasiado intensos.

Efectos secundarios infrecuentes son: urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación, náuseas, molestias epigástricas, cefalea, trombocitopenia, disminución de la libido, impotencia e incontinencia urinaria. Se han descrito asimismo casos aislados de pubertad precoz incompleta (características sexuales secundarias) reversible. Con las benzodiazepinas se han descrito también reacciones alérgicas y algunos –muy pocos– casos de anafilaxis.

Particularmente cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, es posible que aparezcan diversos trastornos reversibles, como disartria, ataxia o trastornos de la vista (diplopía, nistagmo).

Puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. Este riesgo es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistente, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, esta reacción adversa puede evitarse con un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

En los lactantes y niños pequeños, Ravotril puede dar lugar a hipersalivación e hipersecreción bronquial. Por ello, han de extremarse las precauciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

Folleto de Información al Profesional

Si la inyección es demasiado rápida o el grosor de la vena insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis y flebotrombosis.

En ancianos tratados con benzodiacepinas se ha observado un mayor riesgo de caídas y fracturas.

Epilepsia

En algunas formas de epilepsia puede producirse un aumento de la frecuencia de las crisis comiciales durante el tratamiento a largo plazo.

2.7 Sobredosis

Síntomas

Las benzodiacepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Coma, hipotensión y depresión respiratoria pueden darse ocasionalmente, pero rara vez son graves cuando las benzodiacepinas se toman solas. Cuando se produce, el coma suele durar sólo unas horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. El efecto depresor respiratorio de las benzodiacepinas es más grave en presencia de una enfermedad respiratoria.

Las benzodiacepinas potencian el efecto de otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, el alcohol inclusive.

Tratamiento

En adultos o niños que hayan tomado una sobredosis de benzodiacepinas debe considerarse la administración de carbón activado dentro de las 1-2 horas siguientes. La protección de las vías respiratorias es absolutamente imprescindible en pacientes somnolientos (puede considerarse, por ejemplo, la utilización de una sonda nasogástrica). En general, no se recomienda inducir el vómito. Si se sabe que la sobredosis es pequeña, puede bastar con observar al paciente y monitorizar las constantes vitales. El lavado gástrico no se recomienda como medida rutinaria, pero puede considerarse si se han ingerido varias sustancias. No es probable que desarrollen síntomas los pacientes asintomáticos después de cuatro horas. Deben aplicarse las medidas de apoyo que requiera el estado clínico del paciente.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenilo (Anexate®), antagonista de las benzodiacepinas. Este medicamento sólo debe administrarse bajo estrecha vigilancia del paciente. Dado que su semivida de eliminación es corta (aproximadamente una hora), los pacientes tratados con flumazenilo han de mantenerse bajo vigilancia tras la desaparición de su efecto. El flumazenilo está contraindicado en presencia de fármacos que reduzcan el umbral epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para más información sobre la utilización correcta

Folleto de Información al Profesional

de este medicamento, véase la información para el prescriptor sobre el flumazenilo (Anexate®).

Advertencia:

El antagonista benzodiazepínico Anexate® (principio activo: flumazenilo) no está indicado en los pacientes epilépticos que hayan sido tratados con benzodiazepinas, pues el antagonismo del efecto benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: es anticonvulsivante, sedante, miorelajante y ansiolítico. Como ocurre con las demás benzodiazepinas, parece que estos efectos se deben fundamentalmente a la inhibición postsináptica mediada por el GABA; ahora bien, los estudios realizados con animales ponen de manifiesto además un efecto del clonazepam sobre la serotonina. Según los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam reduce rápidamente muchos tipos de actividad paroxísmica: 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, así como ondas y puntas irregulares.

El clonazepam suele eliminar más regularmente las alteraciones EEG generalizadas que las focales. De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

El clonazepam se absorbe rápida y casi completamente tras la ingestión oral de los comprimidos de Ravotril. La concentración plasmática máxima de clonazepam se alcanza después de 1-4 horas. La semivida de absorción es de unos 25 minutos. Su biodisponibilidad absoluta se eleva al 90%.

La concentración plasmática en equilibrio con un régimen de una dosis diaria es tres veces superior a la observada tras una dosis oral única; el factor de acumulación con pautas de dos y tres dosis diarias es de 5 y 7, respectivamente. Tras dosis orales múltiples de 2 mg tres veces al día, la concentración plasmática preadministración en estado de equilibrio de clonazepam era en promedio de 55 ng/ml. La relación concentración plasmática/dosis de clonazepam es lineal. El efecto óptimo

Folleto de Información al Profesional

anticonvulsivante se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20 a 70 ng/ml. El umbral de la concentración plasmática de clonazepam en pacientes con trastornos de angustia es de aproximadamente 17 ng/ml.

Tras la administración i.m., la concentración plasmática máxima de clonazepam se alcanza en aproximadamente 3 horas, y la biodisponibilidad absoluta es del 93%. Ocasionalmente se han observado irregularidades en el perfil de absorción del clonazepam tras la administración i.m.

3.2.2 Distribución

El clonazepam se distribuye muy rápidamente a diversos órganos y tejidos, con una captación preferencial por las estructuras cerebrales.

La semivida de distribución es de 0,5-1 hora. El volumen de distribución se sitúa en 3 l/kg. La unión a las proteínas plasmáticas es del 82-86%.

3.2.3 Metabolismo

El clonazepam se metaboliza en alto grado a 7-amino-clonazepam por reducción y a 7-acetamino-clonazepam por N-acetilización. También se produce hidroxilación en la posición C-3. El citocromo P-450 3A4 interviene en la nitrorreducción del clonazepam a metabolitos farmacológicamente inactivos.

El 50-70% de la dosis se excreta con la orina y el 10-30% con las heces en forma de metabolitos. La excreción urinaria de clonazepam inalterado suele ser inferior al 2% de la dosis administrada. Los metabolitos se hallan en la orina en ambas formas: libre y conjugada (glucurónidos y sulfoconjugados).

3.2.4 Eliminación

La semivida media de eliminación es de 30-40 horas, y el aclaramiento plasmático, de 55 ml/min.

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

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética del clonazepam. De acuerdo con los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del clonazepam.

Ancianos

Folleto de Información al Profesional

No se ha estudiado la farmacocinética del clonazepam en los ancianos.

Neonatos

La semivida de eliminación y el aclaramiento plasmático del clonazepam en los neonatos son del mismo orden de magnitud que en los adultos.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de 2 años con el clonazepam. Ahora bien, en un estudio crónico de 18 meses en ratas no se observó ninguna alteración histopatológica relacionada con el tratamiento con ninguna de las dosis ensayadas de hasta 300 mg/kg/día.

3.3.2 Mutagenicidad

Los ensayos de genotoxicidad efectuados en sistemas bacterianos con activación metabólica in vitro o mediada por el huésped no revelaron potencialidad genotóxica del clonazepam.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

En estudios sobre la fecundidad y la reproducción en ratas se observó una tasa de preñez reducida y una alteración de la supervivencia de las crías con las dosis de 10 mg/kg/día y 100 mg/kg/día.

3.3.4 Teratogenicidad

Tras la administración oral de clonazepam durante la organogénesis, no se observaron efectos adversos en las madres ni en los embriones y fetos de ratones y ratas con dosis de hasta 20 mg/kg/día y 40 mg/kg/día, respectivamente.

En varios estudios en conejos, tras la administración de hasta 20 mg/kg/día de clonazepam se observó una incidencia baja, no dosis-dependiente, de malformaciones de naturaleza similar (paladar hendido, párpados abiertos, esternebras hundidas y defectos en las extremidades) (véase 2.5.1 Embarazo).

4. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

4.1 Conservación

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con EXP en el envase.

Folleto de Información al Profesional

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Infusión intravenosa

Para evitar la precipitación, Ravotril (sólo la ampolla con el principio activo) puede diluirse para infusión, a razón de 1 ampolla (1 mg) en al menos 85 ml (por ejemplo: 3 ampollas en 250 ml), con los medios siguientes: cloruro sódico al 0,9%; cloruro sódico al 0,45% + glucosa al 2,5%; glucosa al 5% y glucosa al 10%. Estas mezclas permanecen estables durante 24 horas a temperatura ambiente.

El PVC puede absorber el principio activo. Por ello, se recomienda utilizar envases de vidrio o, si se utilizan bolsas de PVC, proceder inmediatamente a la infusión de la mezcla, habitualmente dentro de las 4 horas siguientes. La infusión no debe tener una duración mayor de 8 horas.

No debe utilizarse bicarbonato sódico para preparar las infusiones de Ravotril, puesto que la solución podría precipitar.

4.3 Presentación

Gotas: 2,5 mg/ml (1 gota = 0,1 mg de principio activo) 10 ml

Comprimidos (birranurados): 0,5 mg 28

Comprimidos (birranurados): 1 mg 28

Comprimidos (birranurados): 2 mg 28

Ampollas: estuche con

5 ampollas, 1 mg de principio activo en 1 ml de solución

5 ampollas (1 ml), agua estéril para inyectables como diluyente, para mezclar antes de la inyección i.v. o i.m.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de agosto de 2006