

Ravotril®

Clonazepam

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Clasificación ATC: Derivados de Benzodiazepinas

Código ATC: N03AE01.

1.2 Forma farmacéutica

- Gotas
- Comprimidos
- Solución inyectable

1.3 Vía de administración

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

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

Gotas: no procede.

Comprimidos: no procede.

Ampollas: producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Gotas:

Principio activo: clonazepam.

2,5 mg/ml (1 gota = 0,125 mg de principio activo).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Excipientes: Sacarina sódica, esencia de durazno, ácido acético glacial, propilenglicol

Comprimidos:

Ravotril 1 mg

Principio activo: clonazepam.

Excipientes: Almidón de maíz, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, Colorante FD&C azul N° 1, Colorante FD&C azul N° 2, lactosa anhidra.

Ravotril 2 mg

Principio activo: clonazepam.

Excipientes: Lactosa anhidra, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, estearato de magnesio.

Ravotril 0,5 mg

Principio activo: clonazepam.

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, talco y estearato de magnesio.

Véase la advertencia sobre la lactosa en 2.4.1 Advertencias y precauciones 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 intravenosa (I.V.) o intramuscular (i.m.).

Excipientes: Alcohol absoluto, ácido acético glacial, alcohol bencílico, propilenglicol.

Véase la advertencia sobre el alcohol bencílico en 2.3 Contraindicaciones.

Diluyente: Agua estéril para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Ravotril está indicado, principalmente como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento, en la mayoría de las formas 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 lo que respecta a los espasmos infantiles (incluido el síndrome de West) y las crisis tónico-clónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Ravotril por vía I.V. ha demostrado ser eficaz para controlar diferentes tipos de estado de mal epiléptico.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastorno de pánico

Ravotril está indicado para tratar los trastornos de pánico (angustia), con o sin agorafobia.

2.2 Posología y forma de administración

La dosis de Ravotril debe ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica del paciente y la tolerabilidad del producto.

Los comprimidos de Ravotril de 0,5 mg pueden fraccionarse en dos partes iguales para facilitar la dosificación. Los comprimidos de Ravotril de 2 mg pueden fraccionarse en dos o cuatro partes iguales para facilitar la dosificación. Los comprimidos son ranurados para permitir la administración de dosis menores. Para romper el comprimido, sosténgalo con la ranura mirando hacia arriba y presione hacia abajo.

Posología habitual en la epilepsia

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

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.

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 3 días 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. La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, fraccionada en 2-3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

0,25-0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis de mantenimiento individual (por lo general, 3-6 mg/día).

La *dosis inicial* para los adultos no debe sobrepasar los 1,5 mg/día, fraccionada en 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,5 mg cada 3 días hasta que las convulsiones estén bien 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.

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.

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 I.V. 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 (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Administración intramuscular:

La vía i.m. debe reservarse para casos excepcionales o cuando la vía I.V. resulte impracticable (el $T_{máx}$ 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. (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

Posología en los trastornos de pánico (angustia)

Adultos

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La dosis inicial para los adultos con trastornos de pánico 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 pánico 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 reducción de la dosis a razón de 0,25 mg cada 3 días, hasta retirar por completo el medicamento y un seguimiento estrecho del paciente.

Si se produce una recaída, debe comenzarse de nuevo la medicación.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Administración intravenosa

Existe evidencia que indica que clonazepam puede ser adsorbido dentro de bolsas plásticas para infusión y sets de infusión especialmente aquellos que contienen PVC, lo que llevaría a una reducción en la concentración de clonazepam de hasta un 50%, especialmente cuando las bolsas preparadas son almacenadas por 24 horas o más, en condiciones ambiente cálidos, o al utilizar sets de tubos largos o tasas lentas de infusión. De ser posible, las bolsas y sets de infusión que contienen PVC deben ser evitadas al realizar infusiones de clonazepam (ver sección 4.2). Al realizar infusiones de clonazepam se debe tener precaución al cambiar de bolsas y sets que contienen PVC a otros que no contengan PVC.

Ancianos

En los pacientes ancianos debe usarse la menor dosis posible (v. 2.5.5 Uso en poblaciones especiales; Uso en geriatría) y se tendrá 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 (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

No se debe tratar con clonazepam a los pacientes con insuficiencia hepática grave (v. 2.3 Contraindicaciones). En los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, se debe administrar la menor dosis posible.

Epilepsia

El clonazepam puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios), en cuyo caso hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

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

Trastornos de pánico (angustia)

Pacientes pediátricos

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

2.3 Contraindicaciones

Ravotril está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia al clonazepam o a alguno de los excipientes del producto, y en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave dado que las benzodiazepinas pueden provocar una encefalopatía hepática.

Los comprimidos y gotas de Ravotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

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

2.4.1 Advertencias y precauciones generales

Durante el tratamiento con clonazepam puede producirse cierta pérdida del efecto.

I.V.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a desencadenar episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe actuar con especial cautela al administrar Ravotril a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (v. 2.3 Contraindicaciones).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

SNC, psicosis y depresión

Ravotril ha de utilizarse con especial precaución en pacientes con ataxia.

No se recomienda usar benzodiazepinas para el tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

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

Miastenia gravis

Como ocurre con cualquier sustancia que tenga efectos depresores del SNC o relajantes musculares, se debe tener sumo cuidado cuando se administre Ravotril a pacientes con miastenia gravis.

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Evítese la toma concomitante de Ravotril y alcohol o depresores del SNC. Un uso concomitante tal podría incrementar los efectos clínicos de Ravotril, incluidas posiblemente sedación intensa, que puede dar lugar a un coma o a la muerte del paciente, y depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante (v. 2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 2.7 Sobredosis).

Ravotril debe usarse con suma precaución es caso de intoxicación aguda por alcohol o drogas.

Reacciones psiquiátricas y «paradójicas»

Cuando se utilizan benzodiazepinas pueden producirse reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, conducta inadecuada y otros efectos adversos conductuales (v. 2.6.2 Poscomercialización). En tales casos se dejará de usar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en los niños y los ancianos.

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada al usar benzodiazepinas en dosis terapéuticas; el riesgo aumenta con dosis mayores.

Apnea del sueño

No se recomienda usar benzodiazepinas en pacientes con apnea del sueño, dados los posibles efectos aditivos en la depresión respiratoria. Por lo tanto, no debe usarse Ravotril oral para el tratamiento del trastorno de pánico en pacientes con apnea del sueño. En un ataque de pánico agudo, solo se administrará Ravotril por vía parenteral si se vigila estrechamente al paciente (v. 2.3 *Contraindicaciones*). La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia, y debe considerarse la existencia de una relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis comiciales y la hipoxia poscrítica en vista de la sedación y la depresión respiratoria inducidas por las benzodiazepinas. En consecuencia, Ravotril solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado supere al riesgo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Trastornos respiratorios

La dosis de Ravotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes con enfermedades respiratorias preexistentes (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Epilepsia

La dosis de Ravotril debe ajustarse cuidadosamente en función de las necesidades individuales en los pacientes que siguen tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos (antiepilépticos) (v. 2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En los pacientes epilépticos, no se debe suspender bruscamente la administración de los anticonvulsivos, incluido Ravotril, ya que esto puede desencadenar un estado epiléptico. Cuando, según el criterio del médico, sea necesario reducir la dosis o retirar el tratamiento, se hará gradualmente.

Administración intravenosa

Durante la administración I.V., se debe escoger una vena de calibre suficiente, y la inyección se administrará muy lentamente (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación), con monitorización continua del EEG, la respiración y la presión arterial. Si la inyección es rápida o si el calibre de la vena es insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis, que a su vez puede dar lugar a una trombosis (v. 2.2 Posología y forma de administración).

Intolerancia a la lactosa

Pacientes que presenten problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Porfiria

Ravotril debe utilizarse con precaución en pacientes con porfiria, ya que podría tener un efecto porfirogénico.

2.4.2 Dependencia y abuso farmacológico

Las benzodiacepinas pueden crear dependencia física y psicológica (v. 2.6 Reacciones adversas). El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor cuando existen antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Se han notificado casos de abuso en politoxicómanos. Ravotril debe usarse con suma precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o fármacos.

Una vez desarrollada dependencia física, la supresión brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado periodo de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se reduce con rapidez o se retira de forma brusca. Los síntomas consisten en temblor, sudación, agitación, trastornos del sueño, ansiedad, cefalea, diarrea, mialgia, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios del estado de

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

ánimo, 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.

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 máquinas 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 (v. 2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y 2.6 Reacciones adversas).

2.4.4 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ravotril puede administrarse simultáneamente con otros antiepilépticos (uno o varios). La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja. No obstante, 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, lamotrigina y en menor grado valproato pueden incrementar el aclaramiento del clonazepam y dar lugar así a un descenso de la concentración plasmática de éste en hasta un 38% durante la administración simultánea.

Ravotril puede influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que las concentraciones de fenitoína no varían, aumentan o disminuyen cuando se administra junto con Ravotril, dependiendo de la dosis y de factores relacionados con el paciente.

Ravotril no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo. No se han identificado claramente las enzimas implicadas en el metabolismo de Ravotril, pero entre ellas se encuentra la CYP3A4. Los inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo: fluconazol) pueden alterar el metabolismo de Ravotril y dar lugar a concentraciones y efectos exagerados.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

La sertralina (inductora débil de la CYP3A4) y la fluoxetina (inhibidora de la CYP2D6), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, y el felbamato (inhibidor de la CYP2C19 e inductor de la CYP3A4), un antiepiléptico, no influyen en la farmacocinética del clonazepam cuando se administran simultáneamente.

Interacciones farmacodinámicas

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

Si Ravotril se coadministra con un depresor central, el alcohol inclusive, pueden incrementarse los efectos secundarios, tales como sedación y depresión cardiorespiratoria.

El alcohol ha de evitarse en los pacientes tratados con Ravotril (v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).

Véanse las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol, en 2.7 Sobredosis.

Si se decide combinar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada uno para conseguir el efecto deseado.

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 pueda provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Ahora bien, a partir de los informes epidemiológicos publicados es difícil determinar qué fármaco o combinación de fármacos causa defectos en los recién nacidos. 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.

Se han notificado ocasionalmente casos de síntomas de abstinencia en recién nacidos con el uso de benzodiazepinas.

2.5.2 Parto

V. 2.5.1 Embarazo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

2.5.3 Lactancia

Aunque está demostrado que el clonazepam 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. v. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales

2.5.5 Uso en geriatría

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes ancianos que en pacientes más jóvenes, incluso si las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas son similares, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, los mecanismos posteriores a la unión al receptor y la función de los órganos.

2.5.6 Insuficiencia renal

V. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.7 Insuficiencia hepática

V. 2.4.1 2.2.1 Pautas posológicas especiales y Advertencias y precauciones generales.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Trastornos de pánico (angustia)

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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Mareos	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

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Con las benzodiazepinas se han descrito también reacciones alérgicas y algunos –muy pocos– casos de anafilaxis.

Trastornos endocrinos: Se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta (características sexuales secundarias) reversibles.

Trastornos psiquiátricos: Se han descrito casos de trastornos emocionales y del estado de ánimo, confusión y desorientación. 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: inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirios, enojo, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, conducta inadecuada y otros efectos adversos conductuales.

En tales casos, se dejará de usar el medicamento. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en niños y ancianos.

En casos raros puede darse cambios en la libido.

Dependencia y abstinencia: v. 2.4.2 Dependencia y abuso farmacológico.

Trastornos del sistema nervioso: concentración alterada, somnolencia, enlentecimiento de los reflejos, hipotonía muscular, mareos, ataxia. Estos efectos secundarios se producen con relativa frecuencia, 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.

Cefalea se ha descrito en raras ocasiones.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas pueden sobrevenir trastornos reversibles como disartria, ataxia o nistagmo.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Amnesia anterógrada puede presentarse con dosis terapéuticas de benzodiacepinas; el riesgo crece a medida que aumenta la dosis. Los efectos amnésicos pueden dar lugar a conducta inadecuada.

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

Trastornos oculares: Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas pueden sobrevenir trastornos reversibles de la visión (diplopía).

Trastornos cardíacos: Se ha descrito insuficiencia cardíaca, incluido el paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Puede producirse 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.

Trastornos gastrointestinales: En raras ocasiones se han descrito náuseas y síntomas epigástricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raras ocasiones pueden darse las reacciones siguientes: urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera y alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Se produce debilidad muscular con relativa frecuencia, suele ser pasajera y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

Trastornos del aparato urinario: En raras ocasiones puede producirse incontinencia urinaria.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama: En raras ocasiones puede darse disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga (lasitud) se produce con relativa frecuencia, suele ser pasajera y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al comienzo del tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Se han observado reacciones paradójicas, irritabilidad inclusive (v. también trastornos psiquiátricos). Si la inyección es demasiado rápida o el grosor de la vena insuficiente, existe el riesgo de tromboflebitis y flebotrombosis.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Se han notificado casos de caídas y fracturas en usuarios de benzodiacepinas. Este riesgo es mayor en las personas que toman concomitantemente sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y los ancianos.

Exploraciones complementarias: En raras ocasiones puede producirse un descenso del recuento plaquetario.

2.7 Sobredosis

Síntomas

Las benzodiacepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Ravotril rara vez implica riesgo de muerte si se toma solo este medicamento, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Cuando se produce, el coma suele durar unas breves horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. La frecuencia de crisis comiciales puede aumentar en pacientes cuyas concentraciones plasmáticas del fármaco son supratrapéuticas (v. 3.2.1 Propiedades farmacocinéticas; Absorción). 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 SNC, el alcohol inclusive.

Tratamiento

Se vigilarán las constantes vitales del paciente y se aplicarán las medidas de apoyo que requiera su estado clínico. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o centrales.

Debe prevenirse que prosiga la absorción aplicando un método adecuado, por ejemplo mediante el tratamiento con carbón activado en el plazo de 1-2 horas. Si se utiliza carbón activado, es absolutamente necesario proteger las vías respiratorias en los pacientes somnolientos. Si se han ingerido varias sustancias, puede considerarse el lavado gástrico, pero no como medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenil (Lanexat[®]), 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 flumazenil han de mantenerse bajo vigilancia tras la desaparición de su efecto. El flumazenil está contraindicado en presencia de fármacos que reduzcan el umbral epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para más información sobre la utilización correcta de este medicamento, véase la información para el prescriptor sobre el flumazenil (Lanexat[®]).

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Advertencia:

Lanexat® (principio activo: flumazenil), antagonista de las benzodiazepinas, no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo benzodiazepínico puede provocar convulsiones en tales pacientes.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El clonazepam posee los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: es anticonvulsivo, sedante, miorelajante y ansiolítico.

Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por la intensificación de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitoras. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor del GABA por el neurotransmisor aumenta a través de la modulación alostérica positiva, lo que da lugar a una acción más intensa del GABA liberado sobre el flujo de ion cloruro transmembranario postsináptico.

También existen estudios realizados con animales ponen de manifiesto 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 es de aproximadamente 90%, con grandes diferencias entre individuos.

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 anticonvulsivo óptimo se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20 a 70 ng/ml. La mayoría de los pacientes con concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio superiores a 100 ng/ml presentaron efectos tóxicos graves, incluida una mayor frecuencia de crisis

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

comiciales. En los pacientes con trastornos de pánico, la concentración efectiva de clonazepam en lo que se refiere a la reducción de la frecuencia de los ataques de pánico fue de aproximadamente 20 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-acetamido-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 o débilmente activos.

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 e independiente de la dosis, con un aclaramiento plasmático es de unos 55 ml/min, independientemente del sexo, aunque los valores normalizados en función del peso disminuyeron a medida que aumentaba el peso corporal.

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.

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

La unión del clonazepam a las proteínas plasmáticas en pacientes cirróticos difiere significativamente de la observada en sujetos sanos (fracción libre: $17,1 \pm 1,0$ % frente a $13,9 \pm 0,2$ %)

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Aunque no se ha estudiado más acerca de la influencia de la insuficiencia hepática en la farmacocinética del clonazepam, la experiencia con otra nitrobenzodiazepina estrechamente relacionada (nitrazepam) indica que el aclaramiento del clonazepam no unido podría verse reducido en la cirrosis hepática.

Pacientes Ancianos

No se ha estudiado la farmacocinética del clonazepam en ancianos.

Pacientes pediátricos

En general, la cinética de eliminación en los niños es similar a la observada en los adultos. Tras administrar dosis terapéuticas a niños (0,03-0,11 mg/kg), la concentración sérica se encontraba en el mismo intervalo (13-72 ng/ml) que las concentraciones efectivas en los adultos.

En recién nacidos, dosis de 0,10 mg/kg dieron lugar a concentraciones de 28-117 ng/ml al final de una infusión breve, que descendieron hasta 18-60 ng/ml 30 minutos después; estas concentraciones se toleraron bien, sin efectos secundarios considerables. En los neonatos, los valores del aclaramiento dependen de la edad posnatal. La semivida de eliminación y el aclaramiento plasmático del clonazepam en los neonatos son del mismo orden de magnitud que en los adultos.

En los niños, se han registrado valores de aclaramiento de $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (2-18 años de edad) y de $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (7-12 años de edad [54]); estos valores disminuían al aumentar el peso corporal. En los niños, una dieta cetogénica no afecta a la concentración de clonazepam.

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 fertilidad

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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 fundidas y defectos en las extremidades) (v. 2.5.1 Embarazo).

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

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

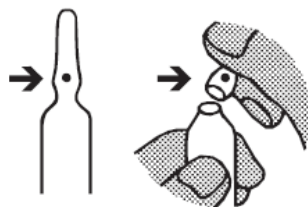
Algunas formas farmacéuticas de Ravotril son fotosensibles. Por ello, su conservación exige especial precaución:

- Ampollas: manténganse en el acondicionamiento externo de cartón para protegerlas de la luz.
- Comprimidos en tira blíster: manténgase la tira blíster en el acondicionamiento externo de cartón para proteger los comprimidos de la luz.
- Comprimidos en frasco: manténganse en el envase original para protegerlos de la luz.
- Gotas con 2,5 mg/ml: no se requieren condiciones de conservación especiales. Las gotas de Ravotril deben desecharse 4 meses después de abrir por primera vez el frasco.

4.2 Instrucciones para la apertura de la ampolla de vidrio Ravotril 1mg/1ml (Ampolla de principio activo y ampolla de 1ml de solvente).

- **Tomar la ampolla y golpear suavemente su parte superior con un dedo, así todo el contenido pasará a la parte inferior.**
- **Luego colocar el pulgar por encima del punto coloreado y romper la ampolla presionando hacia atrás, como se indica en la figura a continuación.**

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL



4.3 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Infusión intravenosa

Para evitar la precipitación, Ravotril (sólo las ampollas 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 principio activo puede ser adsorbido por plásticos, especialmente PVC. Por ello, se recomienda utilizar un material alternativo 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 (v. 2.2.1 Pautas posológicas especiales).

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

4.4 Presentación

Gotas: 2,5 mg/ml (1 gota = 0,125 mg de principio activo) 10 ó 20 ml

Comprimidos : 0,5 mg 30

Comprimidos: 1 mg 30

Comprimidos: 2 mg 30

Ampollas: estuche con

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

5 ampollas (1 ml) de 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 2017