

VENTA BAJO
RECETA SIMPLE
ARCHIVADA

ANSIOLÍTICO
ANTICONVULSIVANTE

COMPRIMIDOS
SUBLINGUALES
VIA ORAL

Levonam® 0,25 SL
Clonazepam 0,25 mg



Composición: Cada comprimido sublingual contiene: Clonazepam 0,25 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: El clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorrelajante y ansiolítico. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a un aumento de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de las benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor aumenta a través de modulación alostérica positiva, que resulta en una acción incrementada del GABA liberado en la membrana postsináptica sobre el canal iónico de cloruro, aumentando su frecuencia de apertura e hiperpotenciando la membrana celular. Existen también estudios realizados con animales que ponen de manifiesto un efecto del clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal o de otro tipo y ondas y puntas irregulares. El clonazepam elimina de un modo más regular las alteraciones EEG generalizadas que las focales. De acuerdo con estos resultados, el clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

Farmacocinética: Absorción: Tras su ingestión, el clonazepam se absorbe de forma rápida y total. Las concentraciones plasmáticas máximas se registran en la mayoría de los casos al cabo de 1-4 horas de la toma del medicamento. La biodisponibilidad media por vía oral es del 90%. Tras la administración oral de 1 mg (divididos en 3 dosis diarias), las concentraciones plasmáticas en situación de equilibrio oscilan entre 25 y 75 ng/ml. Las concentraciones plasmáticas en situación de equilibrio tras la administración de dosis repetidas pueden llegar a ser cuatro veces (administración en dosis única diaria) o ocho veces (tres dosis diarias) superiores que las observadas tras la administración de una sola dosis. El efecto rápido se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20-70 ng/ml (media: 55 ng/ml, aproximadamente).

Distribución: Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. El volumen medio de distribución del clonazepam se calcula en unos 3 l/kg. Su grado de fijación a proteínas es del 85%. Hay que suponer que el clonazepam atraviesa la barrera placentaria, y ya se ha detectado su presencia en la leche materna.

Metabolismo y biotransformación: La transformación metabólica del clonazepam se produce por hidroxilación oxidativa y reducción del grupo 7-nitro, con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, que pueden conjugarse para formar nuevos metabolitos. El principal metabolito es el 7-amino-clonazepam, con escasa actividad anticonvulsivante. Se han identificado, además, otros cuatro metabolitos en cantidades muy pequeñas.

Eliminación: La semivida de eliminación oscila entre 20 y 60 horas (media: 30 horas), y es independiente de la dosis. El aclaramiento es de cerca de 55 ml/min, independientemente del género, pero los valores normalizados de peso disminuyen con el aumento del peso corporal.

En un plazo de 4 a 10 días, se elimina por la orina el 50-70% de la radiactividad total de una dosis oral de clonazepam marcado y por las heces, el 10-30%, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5% se recupera en la orina en forma de clonazepam inalterado.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:

Población pediátrica: En general, la cinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos. Tras dosis terapéuticas en niños (0,03-0,11 mg/kg) las concentraciones séricas estaban en el mismo rango (13-72 mg/ml) que las concentraciones efectivas en adultos.

En los neonatos, dosis de 0,10 mg/kg condujeron a concentraciones entre 28-117 ng/ml al final de una perfusión corta, cayeron a 16-60 ng/ml 30 minutos después; estos fueron tolerados sin efectos adversos apreciables. En neonatos, los valores de aclaramiento dependen de la edad post-natal. La semivida de eliminación en los recién nacidos es similar a la descrita en los adultos. En los niños se notificaron los valores de aclaramiento de 0,42± 0,32 ml/min/kg (edad 2-18 años) y 0,88±0,4 ml/min/kg (edad 7-12 años); estos valores disminuyen con el incremento del peso corporal. La diana cetoérgica en niños no afecta a las concentraciones de clonazepam.

Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética de clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida. Pacientes con insuficiencia renal. La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de clonazepam. Basándose en el criterio farmacocinético no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: La unión a proteínas plasmáticas de clonazepam en pacientes crónicos es significativamente diferente de los pacientes sanos (fracción libre 17,1±1,0%; vs. 13,9±2,0%). Aunque no se ha estudiado más a fondo la farmacocinética de clonazepam en pacientes con insuficiencia hepática, experiencias con otra nitrobenzodiazepina estrechamente relacionada (alprazolam) indican que el aclaramiento del clonazepam en niños podría reducirse en cirrosis hepática. Datos preliminares sobre seguridad.

Los datos de los estudios no clínicos, no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, y genotoxicidad. Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete.

En estudios embrio-fetales en conejos administrados oralmente con clonazepam a dosis de 0,2, 1, 5, 10 y 20 mg/kg, se observó un efecto malformativo no relacionado con la dosis (fusión de paladar, párpados abiertos, esterebros fundidas y defectos en las extremidades). No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con clonazepam. En un estudio clínico realizado durante 18 meses en ratas, no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg.

Indicaciones: Tratamiento de primera línea en las ausencias típicas (petit mal), las ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut), las convulsiones mioclónicas y las convulsiones atónicas.

Tratamiento de tercera línea en las convulsiones tónico-clónicas (grand mal), las convulsiones parciales simples, las convulsiones parciales complejas y las convulsiones generalizadas tónico-clónicas secundarias.

Tratamiento de la crisis de pánico

Posología: La dosis de clonazepam debe adaptarse en forma individual para cada paciente de acuerdo a la respuesta clínica y la tolerancia. La dosis de mantenimiento se alcanza habitualmente en el curso de 1 a 3 semanas, luego de un ajuste posológico progresivo, con el objeto de prevenir los efectos adversos al iniciar el tratamiento.

Se recomienda fraccionar la dosis diaria en dos o tres tomas durante el período de ajuste. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, la misma puede ingerirse en una sola toma al acostarse. Si fuesen necesarias varias tomas diarias, se recomienda ingerir la dosis mayor al acostarse.

Trastornos de pánico y/o fobias: -Adultos: La dosis inicial es de 0,25 mg 2 veces al día. Un aumento en 1 mg debe realizarse después de 3 días. La dosis debe ser aumentada gradualmente, en incrementos de 0,125 mg 0,25 mg 2 veces al día cada 3 días, hasta la estabilización o hasta que los efectos adversos inducidos por estos aumentos adicionales puedan ser perjudiciales. Para reducir el inconveniente de la somnolencia es preferible administrar sólo una dosis antes de acostarse. Dosis máxima: 4 mg/día.

En las crisis agudas de pánico y/o ansiedad, se debe administrar un comprimido sublingual. Se recomienda que el tiempo de permanencia debajo de la lengua no sea menor de 3 minutos, sin deglutir ni masticar. No se han realizado estudios que evalúen el efecto de clonazepam en trastornos de pánico, en menores de 18 años.

Trastornos convulsivos: -Adultos: La dosis inicial para los adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1,5 mg/kg administrada en tres tomas al día. La posología puede aumentarse mediante incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días, hasta lograr un control adecuado de las convulsiones o hasta que los efectos colaterales impidan seguir aumentando la dosis. La dosis de mantenimiento se fijará para cada paciente en forma individual, dependiendo de la respuesta al tratamiento. La dosis máxima recomendada es de 20 mg. El empleo de agentes anticonvulsivos múltiples puede provocar un aumento de los efectos depresores. Se debe tener en cuenta este hecho antes de adicionar clonazepam a un tratamiento anticonvulsivo ya existente.

Pacientes pediátricos: Clonazepam debe ser administrado por vía oral. Para minimizar la somnolencia la dosis inicial para lactantes y niños de hasta 10 años o 30 kg de peso corporal, deberá fijarse entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día, distribuidos en dos o tres tomas. La posología deberá aumentarse en 0,25 a 0,5 mg, como máximo cada 3 días, hasta alcanzar una dosis diaria de mantenimiento de 0,1 mg/kg de peso corporal, salvo que las convulsiones estén controladas o que los efectos colaterales impidan continuar con aumentos graduales. Siempre que sea posible, la dosis diaria deberá dividirse en tres tomas iguales. Si sobre esa cantidad y forma de administración, la dosis más alta debe ser administrada en la noche, antes de acostarse. Nunca debe superarse la dosis máxima, que en los niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día. El tratamiento con clonazepam no debe suspenderse de forma brusca, sino que ha de retirarse de forma gradual. Si se administra clonazepam con otros fármacos antiépilepticos, se deberá ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado, considerando que pueden aumentar los efectos secundarios.

Posología en poblaciones especiales: -Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, de acuerdo con los estudios farmacocinéticos no se precisa ningún ajuste posológico en estos pacientes. -Pacientes con alteraciones en la función hepática: No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de clonazepam en pacientes con alteraciones de la función hepática. Pacientes con alteraciones hepáticas graves no deben ser tratados con clonazepam. Pacientes con alteración hepática de leve a moderada deben ser tratados con la menor dosis posible. -Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada sin patología preexistente deben ser tratados con las menores dosis de los medicamentos depresores centrales, evitando un potencial confusión, por lo que se debe usar la menor dosis más baja posible. Se recomienda que la dosis inicial en clonazepam no exceda los 0,5 mg/día, y tener especial cuidado durante el ajuste de la dosis. -Pacientes pediátricos: En lactantes y niños de hasta 10 años (hasta 30 kg de peso): Se recomienda la administración de clonazepam en su presentación solución oral (gotas).

Modo de Uso: Este producto se debe administrar por vía oral. La dosis de mantenimiento se recomienda ingerir antes de acostarse. Si es necesario realizar varias tomas durante el día, la toma de la mayor dosis debe realizarse a la noche. Lo recomendado es llegar a la dosis de mantenimiento en 3 semanas. El tratamiento, como con cualquier otro antiépileptico, no debe ser suspendido de forma brusca, sino ir retirando de forma gradual.

Nota: A fin de obtener en forma óptima las ventajas de rapidez de acción de la vía sublingual se sugiere: Colocar el comprimido de clonazepam 0,25 mg sublingual dentro de la cavidad bucal, debajo de la lengua. Mantenimiento durante por lo menos 3 a 5 minutos. Evitar la deglución antes de transcursado dicho tiempo.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad conocida a clonazepam u otra benzodiazepina o a alguno de los excipientes. Pacientes con insuficiencia respiratoria grave. Alteración hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía hepática. Pacientes en coma. Pacientes con tendencia a la farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.

Reacciones Adversas: Se han descrito las siguientes reacciones adversas cuando se administra clonazepam por vía oral. La frecuencia de las reacciones adversas es no conocida debido a que no puede estimarse a partir de los datos disponibles:

-Trastornos de la sangre y del sistema linfático: En raros casos se ha producido trombocitopenia (disminución de las plaquetas).

-Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis producidos por benzodiazepinas.

-Trastornos endocrinos: Se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.

-Trastornos psiquiátricos: Disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación. En los pacientes tratados con clonazepam, puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente. En raros casos se ha producido disminución de la libido.

También se han presentado reacciones paradójicas, que incluyen inquietud, irritabilidad, conducta agitada, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, aburrimiento, psicosis, hiperactividad, alteraciones del comportamiento y otros comportamientos adversos. Si esto ocurre, el uso del medicamento debe interrumpirse. Las reacciones paradójicas son más comunes en niños y en pacientes de edad avanzada.

-Trastornos del sistema nervioso: Somnolencia, ataxia, lentitud en los reflejos, hipotonia muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios son relativamente frecuentes. Susen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras el ajuste de la dosis. Pueden prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

En raros casos se ha observado cefalea. Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles, como diarrea, ataxia o trastornos de la visión (diplopía, nistagmo). Se ha descrito aumento anterógrado con la administración de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo de este efecto secundario aumenta conforme lo hace la dosis. Los efectos adversos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento, como la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

-Trastornos oculares: Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles de la visión (diplopía).

-Trastornos respiratorios, tóxicos y mediastínicos: Puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias, dolor cerebral previo, así como en aquellos que administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

En los lactantes y niños pequeños, clonazepam puede dar lugar a hipersensibilidad e hipersecreción bronquial, por lo que han de extremarse las precauciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

-Trastornos gastrointestinales: En raros casos se han observado náuseas y molestias epigástricas.

-Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raros casos se han producido urticaria, prurito, exantema, angioedema, alteraciones de la pigmentación.

-Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En forma relativamente frecuente aparece debilidad muscular.

Este efecto secundario suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

- Trastornos renales y urinarios:** En raros casos puede producirse incontinencia urinaria.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mujer:** En raros casos puede producirse disfunción eréctil (impotencia).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** Cansancio, efecto secundario relativamente frecuente que suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

-**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:** Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción aumenta en aquellos pacientes que toman concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

-**Epilaciones complementarias:** En raros casos puede producirse una disminución en el recuento de plaquetas.

Población pediátrica: -**Trastornos endocrinos:** Se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.

-**Trastornos respiratorios y mediastínicos:** En los lactantes y niños pequeños, clonazepam puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Riesgo de dependencia: Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psíquica. El riesgo de dependencia, que aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción. Una vez desarrollada la dependencia al medicamento, la suspensión brusca del tratamiento puede agravarse 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 se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño, ansiedad, fatiga, mialgias, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos más graves pueden presentarse los siguientes síntomas: delirio, desorientación, hipersensibilidad al ruido, aumento de extremidades, alucinaciones e hipersensibilidad a la luz, el ruido o el contacto físico. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento -incluso aunque haya sido de corta duración-, finalizando siempre con una reducción gradual de la dosis.

Notificación de sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM): Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: <https://www.msps.gov.py> Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento.

Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@msps.gov.py

Precauciones y Advertencias: Puede ocurrir una pérdida de efecto durante el tratamiento con clonazepam.

-Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiépilepticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiépilepticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para clonazepam. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento suicida si debe ser interrumpido en los pacientes con ideación o comportamiento suicida de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

-**SNC, psicosis y depresión:** Clonazepam debe administrarse con especial precaución en pacientes con ataxia. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de enfermedad psicótica. Pacientes con historia de depresión u/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo estrecha supervisión.

-**Insuficiencia hepática:** Las benzodiazepinas pueden contribuir a precipitar episodios de encefalopatía hepática. Deben tomarse precauciones especiales cuando se administra clonazepam a pacientes con alteración hepática de leve a moderada.

-**Miastenia gravis:** Como con cualquier sustancia con efecto depresor del SNC u/o propiedades relajantes musculares, debe tenerse especial precaución cuando se administra clonazepam en pacientes con miastenia gravis.

-**Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC:** Debe evitarse el uso concomitante de clonazepam con u/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de clonazepam tales como: sedación intensa que puede derivar en coma o muerte, depresión respiratoria clínicamente relevante u/o cardiovascular. Clonazepam debe usarse con especial precaución en eventos de intoxicación aguda con alcohol o drogas.

-**Reacciones psiquiátricas y paradójicas:** Cuando se administran benzodiazepinas, se conocen reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, engaño, enfado, pesadillas nocturnas, alucinaciones, psicosis, alteraciones del comportamiento y otros comportamientos atípicos. Si esto ocurre, se debe interrumpir el uso del medicamento. Estas reacciones paradójicas son más comunes en niños y pacientes de edad avanzada. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes jóvenes, incluso con concentraciones similares de benzodiazepina en plasma.

-**Amnesia:** Puede ocurrir amnesia anterógrada cuando se administran benzodiazepinas a dosis terapéuticas; el riesgo es creciente a dosis más altas.

-**Trastornos respiratorios:** La dosis de clonazepam debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). En lactantes y niños pequeños, clonazepam puede causar un aumento de la producción de saliva y secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres. Clonazepam debe utilizarse con precaución en pacientes con apnea del sueño, insuficiencia pulmonar crónica o deterioro de la función renal o hepática, y en ancianos o pacientes debilitados. Generalmente en estos casos la dosis se debe reducir.

-**Epilepsia:** La dosis de clonazepam debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivos (antiépilepticos). Al igual que sucede con todos los anticonvulsivos, incluyendo clonazepam, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un "status" epiléptico. Si el médico considera necesario reducir la dosis o suspender el medicamento, debe hacerlo de forma paulatina. En estos casos está indicada una combinación con otros antiépilepticos.

Durante la administración intravenosa existe riesgo de que se produzca tromboflebitis, que puede acabar en absceso si no se sigue una vía de gran calibre y adecuada para la administración. Se recomienda una monitorización continua de la respiración y la presión sanguínea. Además, puede producirse depresión respiratoria, especialmente con la administración i.v. de clonazepam. 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. Reacciones adversas del sistema nervioso y muscular y cansancio, relativamente frecuentes y que suelen ser pasajeras, generalmente desaparecen de forma espontánea durante el tratamiento o tras reducir la dosis. Estas reacciones se pueden prevenir parcialmente aumentando la dosis lentamente al inicio del tratamiento.

-**Porfiria:** Se considera que clonazepam es probablemente un agente no porfirigénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

-**Advertencia sobre excipientes:** Este medicamento contiene pequeña cantidad de sodio, que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

-**Uso durante el embarazo y la lactancia**

Embarazo: A partir 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 antiépilepticos son teratogénos. Sin embargo, es difícil delimitar a partir de los estudios epidemiológicos publicados, qué fármacos o combinaciones de fármacos son responsables de las alteraciones detectadas en los recién nacidos. Existe la posibilidad, pues, de que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (p. ej.: factores genéticos) o a la propia epilepsia. En tales circunstancias, sólo se administrará clonazepam a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto. Durante el embarazo sólo se administrará clonazepam cuando sea 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, hipotonia, 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 aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas. Se han notificado ocasionalmente síntomas de abstinencia con benzodiazepinas en recién nacidos.

-**Lactancia:** Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con clonazepam no deben dar el pecho a sus hijos. Si el tratamiento se considera absolutamente necesario, debe abandonarse la lactancia materna.

-**Efectos sobre la conducción de vehículos y manejo de maquinarias:** Clonazepam actúa sobre el sistema nervioso central, y puede producir somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Este efecto se agrava si se consume alcohol. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

Restricciones de Uso: Este medicamento se debe administrar con restricción en pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática y renal, alcoholismo o drogadicción, ideas suicidas, depresión, abuso del sueño, insuficiencia pulmonar crónica, porfiria.

Interacciones: Clonazepam puede administrarse simultáneamente con uno o más fármacos antiépilepticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, pues puede aumentar el riesgo de efectos secundarios (p. ej., sedación, apatía). Si se decide asociar varios antiépilepticos, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

-**Interacciones farmacológicas:** Los antiépilepticos tales como la fenitoina, fenobarbital, carbamazepil y ácido valproico pueden inducir el metabolismo de clonazepam dando lugar a un aumento del aclaramiento renal y a una disminución de los niveles séricos de clonazepam cuando se administran simultáneamente. La fluoxetina y sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente.

-**Interacciones farmacodinámicas:** La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado con un mayor riesgo de "status" epiléptico del tipo del cuerpo mal. La administración simultánea de clonazepam y otros fármacos de acción central (p. ej.: antiépilepticos, anestésicos, hipnóticos, antipsicóticos y analgésicos), puede dar lugar a una mutua potenciación de sus efectos. Igual sucede, y muy especialmente, con el alcohol. Si se decide asociar varios medicamentos de acción central, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado. Los pacientes epilépticos tratados con clonazepam han de abstenerse de ingerir alcohol, puesto que su ingestión podría alterar los efectos farmacológicos, disminuir la eficacia del tratamiento o provocar efectos secundarios imprevistos.

Sobredosis: -**Síntomas:** Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, diarrea y nistagmus. La sobredosis de clonazepam, rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiovascular y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas, pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes con alteraciones plasmáticas supratentoriales. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

-**Tratamiento:** Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiocirculatorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis. Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como p.ej. el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos. Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de 1 hora), por lo tanto, los pacientes a los que se les ha administrado flumazenil requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenil debe utilizarse con extrema precaución con medicamentos con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej. antidepresivos tricíclicos).

-**Advertencia:** El antagonista benzodiazepínico flumazenil, no está indicado en los pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas, pues el antagonismo benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes. En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós, Tel.: (595-21) 220 418.

Presentación:

Caja conteniendo 30 comprimidos sublinguales.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30°C), Mantener fuera del alcance de los niños.

ETICOS®

Elaborado por Laboratorio de Productos
E.I.S.A. S.A. Calle 11
San Lorenzo - Paraguay - Tel.: (595-21) 521 390 (R.A.)
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: C.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 454
Autorizada en Paraguay por la DINAVIS.

