

Rivotril® (nombre comercial internacional)
Ravotril®, Rivatril®, Iktorivil®, Klonopin® (otros nombres comerciales)

Clonazepam

Junio de 2019

Advertencia: Nunca deben administrarse las gotas directamente del frasco a la boca. Después de cada apertura del frasco, hay que asegurarse de que el gotero queda bien sujeto en el cuello del frasco.

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

Antiepiléptico

Ansiolítico

Código ATC: N03AE01

1.2 Forma farmacéutica

- Gotas
- Comprimidos
- Ampollas para inyección

1.3 Vía de administración

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

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

Gotas: No procede.

Comprimidos: No procede.

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).

Excipientes: Ácido acético, esencia de durazno, sacarina sódica y propilenglicol.

Comprimidos:

0,5 mg y 2 mg.

Excipientes: (Los comprimidos de Rivotril contienen lactosa. Para consultar la advertencia relativa a la lactosa, véase el apartado 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

Excipientes 2mg: Lactosa, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

Ampollas:

Un envase: 5 ampollas, cada una de las cuales contiene 1 mg de principio activo en 1 ml de solución, y 5 ampollas (de 1 ml) de agua estéril para inyectables como diluyente, que deben mezclarse antes de la inyección intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.).

Excipientes: Descritos de conformidad con los requisitos locales. (Las ampollas de Rivotril contienen alcohol bencílico. Para consultar la advertencia relativa al alcohol bencílico, véase el apartado 2.3 *Contraindicaciones*).

Diluyente: Agua estéril para inyectables.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Rivotril 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 tonicoclónicas, solo está indicado como tratamiento complementario o en casos resistentes al tratamiento.

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

Después de la administración i.v., Rivotril ha demostrado su eficacia en el control de diferentes tipos de estado epiléptico.

Trastorno de pánico

Rivotril está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia.

2.2 Posología y forma de administración

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

Los comprimidos de 0,5 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad para facilitar la administración. Los comprimidos de 2 mg de Rivotril pueden dividirse por la mitad o en cuartos para facilitar la administración. 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 añadir Rivotril a una pauta de tratamiento anticonvulsivo ya en curso, se debe considerar que el uso de múltiples anticonvulsivos puede hacer que aumenten los efectos secundarios.

En el caso de los lactantes, se deben administrar gotas para lograr el ajuste óptimo de la dosis. Los comprimidos de 0,5 mg facilitan la administración de dosis diarias menores a los adultos en las etapas iniciales del tratamiento.

El efecto de una dosis oral única de Rivotril comienza al cabo de 30-60 minutos y se mantiene durante 6-8 horas en los niños y 8-12 horas en los adultos. El efecto de una dosis i.v. es inmediato y persiste durante 2-3 horas.

Tratamiento oral

Para evitar reacciones adversas al iniciar el tratamiento, es fundamental comenzar con una dosis baja de Rivotril 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 al 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 al día, las convulsiones estén bajo control o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis. La *dosis máxima diaria en los niños* es de 0,2 mg/kg y no debe sobrepasarse.

Si Rivotril se prescribe en gotas, éstas deben administrarse con una cuchara y pueden mezclarse con agua, té o jugo de frutas.

De acuerdo con las dosis establecidas para los niños de hasta 10 años (véase lo anterior) 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 o 3 tomas. Esta dosis

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

puede aumentarse en 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 pasar de 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. Habitualmente suele bastar con una dosis de mantenimiento de 3-6 mg diarios. La dosis terapéutica máxima para los adultos es de 20 mg al día y no debe sobrepasarse.

La dosis diaria total debe fraccionarse en 3 tomas iguales. Si éstas no son iguales, la dosis mayor se administrará 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 por la noche.

Tratamiento parenteral

Administración intravenosa:

La administración i.v. se usa principalmente para tratar el **estado epiléptico**.

Lactantes y niños: media ampolla (0,5 mg) administrada mediante inyección i.v. lenta o mediante infusión i.v.

Adultos: 1 ampolla (1 mg) administrada mediante inyección i.v. lenta o mediante infusión i.v. Esta dosis puede repetirse según sea necesario (generalmente basta con 1-4 mg para revertir el estado epiléptico). En los adultos, la velocidad de inyección no debe ser superior a 0,25-0,5 mg (0,5-1,0 ml de la solución preparada) por minuto, sin sobrepasar una dosis total de 10 mg (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Administración intramuscular:

La vía i.m. sólo debe usarse en casos excepcionales o si la administración i.v. es inviable (después de la administración i.m., el $T_{máx}$ es de 3 horas).

Inyección intravenosa lenta

La solución de la ampolla que contiene 1 mg de principio activo puede emplearse únicamente tras añadir 1 ml del diluyente, para evitar la irritación local de las venas. La solución inyectable debe prepararse inmediatamente antes de usarla. La inyección i.v. debe administrarse lentamente, con monitorización continua del electroencefalograma (EEG), la respiración y la tensión arterial.

Infusión intravenosa

Rivotril (sólo la ampolla que contiene el principio activo) puede diluirse para su infusión (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

Posología en el trastorno de pánico

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

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

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

La dosis de mantenimiento habitual es de 1 mg dos veces al día (2 mg/día). En casos excepcionales puede recetarse 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 administrada en una sola toma, habitualmente al acostarse.

Duración del tratamiento: Se recomienda que el tratamiento de mantenimiento se prolongue durante un mínimo de 12-24 meses y, en ciertos casos, indefinidamente. Tras al menos 1 año de respuesta, se intentará la retirada gradual, con reducción de la dosis a razón de 0,25 mg cada 3 días, hasta retirar por completo el medicamento y con un seguimiento estrecho del paciente.

Si se produce una recaída, el paciente comenzará a tomar de nuevo la medicación.

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Administración intravenosa

Existen datos indicativos de que el clonazepam puede quedar adsorbido en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) y en equipos de infusión de poliuretano (PUR) y silicona, dando lugar a una reducción de la concentración de clonazepam de hasta un 50 %, sobre todo cuando las bolsas preparadas se conservan durante 24 o más horas, en condiciones ambientales templadas o cuando se usan tubos de perfusión largos o velocidades de infusión lentas. De ser posible, se evitará el uso de bolsas y equipos de infusión que contengan PVC, PUR o silicona cuando se administre clonazepam en infusión (véase el apartado 4.2). Cuando se administre clonazepam en infusión, se debe tener cuidado al hacer el cambio entre las bolsas y los equipos de infusión que contienen PVC, PUR o silicona y los que no los contienen.

Pacientes 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 especial cuidado durante el aumento gradual de la dosis.

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del clonazepam en pacientes con insuficiencia renal; no obstante, considerando la farmacocinética del clonazepam, no es preciso ajustar la dosis en estos pacientes (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Insuficiencia hepática

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.

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

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 óptimo.

Como ocurre con cualquier otro antiepiléptico, el tratamiento con clonazepam no debe suspenderse bruscamente, sino que ha de retirarse de forma gradual (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

Trastorno de pánico

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del clonazepam en el tratamiento del trastorno de pánico en los niños.

2.3 Contraindicaciones

Rivotril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al clonazepam o a cualquiera de los excipientes del medicamento, 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 Rivotril están contraindicados en el tratamiento de trastornos de pánico en pacientes con antecedentes de apnea del sueño.

Las ampollas de Rivotril contienen alcohol bencílico. Se han notificado casos de deficiencias neuropsiquiátricas permanentes y de insuficiencia multiorgánica asociados al alcohol bencílico, por lo que se evitará la administración a neonatos, sobre todo a 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.

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 Rivotril a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

SNC, psicosis y depresión

Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con ataxia.

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

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

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

Miastenia grave

Como ocurre con cualquier sustancia que tenga efectos depresores del SNC o miorrelajantes, se debe tener sumo cuidado cuando se administre Rivotril a pacientes con miastenia grave.

Uso concomitante de alcohol o depresores del SNC

Se evitará usar simultáneamente Rivotril con alcohol o depresores del SNC, ya que este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de Rivotril, incluidas posiblemente la sedación intensa, que puede dar lugar a un coma o a la muerte del paciente, y la depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importantes (v. 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción* y 2.7 *Sobredosis*).

Rivotril debe usarse con suma precaución en 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. Así pues, no debe usarse Rivotril oral para el tratamiento del trastorno de pánico en pacientes con apnea del sueño. En un ataque de pánico agudo, solo se administrará Rivotril 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, Rivotril solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño cuando el beneficio esperado supere al riesgo.

Trastornos respiratorios

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

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

Epilepsia

La dosis de Rivotril 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 Rivotril, 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 tensión 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

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

Porfiria

Rivotril debe utilizarse con cautela en los pacientes con porfiria, ya que podría tener un efecto porfirogénico.

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

El uso de las benzodiazepinas puede dar lugar a dependencia física y psicológica de estos productos (v. 2.6 *Reacciones adversas*). El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o fármacos. Se han notificado casos de abuso en politoxicómanos. Rivotril debe usarse con suma precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol, drogas o fármacos.

Cuando ya se ha desarrollado la dependencia física, la retirada brusca del tratamiento se asocia a síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, pueden aparecer síntomas de abstinencia tras un periodo de uso prolongado, sobre todo con dosis elevadas, si la dosis diaria se reduce con rapidez o si se retira el tratamiento bruscamente. Los síntomas consisten en temblor, sudación, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefalea, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, cambios del estado de ánimo, confusión, irritabilidad y crisis epilépticas, que pueden asociarse a la enfermedad preexistente. En los casos graves, pueden producirse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico o alucinaciones. El riesgo de síntomas de abstinencia es mayor si se suspende bruscamente el tratamiento, por lo que se debe evitar la retirada brusca del fármaco. El tratamiento —incluso cuando sea de corta duración— debe retirarse reduciendo gradualmente 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 reducir la velocidad de reacción en grado suficiente para afectar a la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. El consumo de alcohol agrava este efecto.

Así pues, se evitará la conducción de vehículos, el manejo de máquinas u otras actividades peligrosas durante el tratamiento con Rivotril, al menos durante los primeros días. La decisión última a este respecto 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 Pruebas de laboratorio

Sin texto.

2.4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Rivotril puede administrarse simultáneamente con uno o más antiepilépticos. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros fármacos es baja. No obstante, la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica del paciente debe acompañarse de una evaluación cuidadosa de la respuesta al tratamiento, pues aumenta el riesgo de efectos secundarios, como la sedación y la apatía. En tal caso, se debe ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto óptimo deseado.

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor grado, el valproato pueden aumentar el aclaramiento del clonazepam, reduciendo en consecuencia la concentración plasmática de este último en hasta un 38 % durante el tratamiento combinado.

Rivotril 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 Rivotril, dependiendo de la dosis y de factores relacionados con el paciente.

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

La sertralina (inductora débil del CYP3A4) y la fluoxetina (inhibidora del CYP2D6), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y el felbamato (inhibidor del

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

CYP2C19 e inductor del CYP3A4), un antiepiléptico, no afectan la farmacocinética del clonazepam cuando se administran concomitantemente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de Rivotril con ácido valproico en ocasiones puede provocar un estado de pequeño mal epiléptico.

Cuando Rivotril se administra junto con depresores de acción central, incluido el alcohol, pueden intensificarse efectos secundarios como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

Debe evitarse el alcohol en los pacientes tratados con Rivotril (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*).

Véase en el apartado 2.7 *Sobredosis* una advertencia sobre los depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

En caso de tratamiento de combinación con medicamentos de acción central, se debe ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto óptimo.

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

Considerando los datos de estudios preclínicos, no puede descartarse que el clonazepam pueda producir malformaciones congénitas. Según las evaluaciones epidemiológicas, existen indicios de que los anticonvulsivos son teratógenos. Ahora bien, a partir de los informes epidemiológicos publicados es difícil determinar qué fármaco o combinación de fármacos causa defectos en el recién nacido. También existe la posibilidad de que estos defectos de nacimiento sean atribuibles en mayor medida a otros factores (por ejemplo: factores genéticos) o a la propia epilepsia. En estas circunstancias, el fármaco únicamente debe administrarse a mujeres embarazadas si los posibles beneficios superan al riesgo para el feto.

Durante el embarazo, sólo se administrará Rivotril 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 mala alimentación neonatal. Hay que tener presente que tanto el propio embarazo como la suspensión brusca de la medicación pueden agravar la epilepsia.

En ocasiones se han notificado con las benzodiazepinas casos de síntomas de abstinencia en neonatos.

2.5.2 Parto

V. 2.5.1 *Embarazo*.

2.5.3 Lactancia

Aunque se ha observado que el principio activo de Rivotril sólo pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las mujeres tratadas con Rivotril no deben amamantar a sus

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

hijos. Si el tratamiento con Rivotril se considera absolutamente necesario, se suspenderá la lactancia materna.

2.5.4 Uso en pediatría

En los lactantes y los niños pequeños, Rivotril 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. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales* y 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

Epilepsia

Sin texto.

Trastorno de pánico

En la tabla siguiente se presentan los datos de 3 ensayos clínicos comparativos con placebo en los que participaron 477 pacientes que recibieron tratamiento activo. Se incluyen los eventos adversos registrados en ≥ 5 % de los pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento activo.

Tabla 1 Eventos adversos registrados en ≥ 5 % de los pacientes en al menos uno de los grupos de tratamiento activo

Evento adverso	Placebo (%) (n = 294)	1 a <2 mg/día (%) (n = 129)	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

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

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 mareo	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusitis	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentración alterada	0,3	2,3	5,3	3,8

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

Sin texto.

2.6.2 Poscomercialización

Trastornos del sistema inmunitario: Con las benzodiazepinas se han descrito casos de reacciones alérgicas y muy pocos casos de anafilaxia.

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

Trastornos psiquiátricos: Se han observado casos de trastornos emocionales y del estado de ánimo, estado confusional y desorientación. Los pacientes tratados con Rivotril pueden presentar depresión, que también puede asociarse a la enfermedad preexistente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, 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 los niños y en los ancianos.

En casos raros pueden producirse cambios de la libido.

Dependencia y abstinencia: v. 2.4.2 *Abuso y dependencia del fármaco.*

Trastornos del sistema nervioso: concentración alterada, somnolencia, velocidad de reacción reducida, hipotonía muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios se producen con relativa frecuencia, suelen ser pasajeros y en general desaparecen espontáneamente en el curso del tratamiento o tras reducir la dosis. En parte se pueden prevenir aumentando lentamente la dosis al inicio del tratamiento.

En raras ocasiones se han descrito casos de cefalea.

Particularmente en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas, pueden sobrevenir trastornos reversibles como disartria, coordinación de movimientos reducida, trastorno de la marcha (ataxia) o nistagmo.

Puede producirse amnesia anterógrada al usar benzodiazepinas en dosis terapéuticas; el riesgo aumenta con dosis mayores. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conducta inadecuada.

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

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

Trastorno ocular: Sobre todo en el tratamiento a largo plazo o con dosis altas, pueden sobrevenir trastornos reversibles de la visión (diplopia).

Trastornos cardíacos: Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca, incluida la parada cardíaca.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Puede producirse depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía i.v. Este efecto puede agravarse en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral preexistentes, así como cuando se han administrado otros fármacos con efectos depresores respiratorios. Por lo general, este efecto puede evitarse con un ajuste cuidadoso de la dosis en función de las necesidades de cada paciente.

En los lactantes y los niños pequeños, Rivotril puede provocar hipersalivación e hipersecreción bronquial, por lo que han de extremarse las precauciones para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

Trastornos gastrointestinales: En raras ocasiones se han notificado casos de náuseas y síntomas epigástricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: En raras ocasiones pueden producirse los siguientes efectos: urticaria, prurito, exantema, pérdida de pelo pasajera y alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular. Este efecto secundario se produce con relativa frecuencia, suele ser pasajero y en general desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al inicio del tratamiento.

Trastornos renales y urinarios: En raras ocasiones puede producirse incontinencia urinaria.

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Fatiga (cansancio, lasitud). Este efecto secundario se produce con relativa frecuencia, suele ser pasajero y en general desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o tras reducir la dosis. En parte se puede prevenir aumentando lentamente la dosis al inicio del tratamiento.

Se han observado reacciones paradójicas, incluida la irritabilidad (v. también *Trastornos psiquiátricos*). 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.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Se han notificado casos de caídas y fracturas en usuarios de benzodiazepinas. Este riesgo es mayor en quienes toman concomitantemente sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y en los ancianos.

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

Exploraciones complementarias: En raras ocasiones puede producirse una disminución de la cifra de plaquetas.

2.6.2.1 Alteraciones analíticas

Sin texto.

2.7 Sobredosis

Síntomas

Las benzodiazepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Rivotril rara vez implica riesgo de muerte si se toma este medicamento solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Cuando se produce el coma, suele durar unas pocas horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. Puede aumentar la frecuencia de crisis comiciales en pacientes cuyas concentraciones plasmáticas del fármaco son supratrapéuticas (v. 3.2.1 *Propiedades farmacocinéticas; Absorción*). El efecto depresor respiratorio de las benzodiazepinas es más grave en presencia de una enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian el efecto de otros depresores del SNC, incluido el alcohol.

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 los efectos en el sistema nervioso central.

Se debe prevenir que prosiga la absorción, utilizando un método adecuado, como 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, se puede plantear el lavado gástrico, pero no como medida habitual.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenil (Anexate®), un antagonista de las benzodiazepinas. 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 después de que haya desaparecido su efecto. El flumazenil debe usarse con suma cautela en presencia de fármacos que reduzcan el umbral epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para obtener más información sobre la utilización correcta de este fármaco, véase la ficha técnica del flumazenil (Anexate®).

Advertencia

Anexate® (principio activo: flumazenil), un antagonista de las benzodiazepinas, no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan sido tratados con benzodiazepinas. En dichos pacientes, el antagonismo del efecto de las benzodiazepinas puede provocar crisis comiciales.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

3.1.1 Mecanismo de acción

El clonazepam posee las propiedades farmacológicas características de las benzodiacepinas: es anticonvulsivo, sedante, miorrelejante y ansiolítico.

Las acciones centrales de las benzodiacepinas están mediadas por la intensificación de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitoras. En presencia de benzodiacepinas, 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 datos obtenidos en estudios en animales que muestran que el clonazepam tiene efecto sobre la serotonina. Según los datos obtenidos en animales y los estudios EEG realizados en el ser humano, el clonazepam reduce rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencia (pequeño mal), puntas y ondas lentas, puntas y ondas generalizadas, puntas de localización temporal u otras localizaciones, así como puntas y ondas irregulares.

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

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Sin texto.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

3.2.1 Absorción

El clonazepam se absorbe rápida y casi completamente tras la administración oral de los comprimidos de Rivotril. La concentración plasmática máxima de clonazepam se alcanza al cabo de 1-4 horas. La semivida de absorción es de unos 25 minutos. Su biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 90 %, con grandes diferencias de unos individuos a otros. Los comprimidos de Rivotril son bioequivalentes a la solución oral en cuanto al grado de absorción del clonazepam, mientras que la velocidad de absorción de los comprimidos es ligeramente menor.

La concentración plasmática de clonazepam en el estado de equilibrio con una pauta de administración de una dosis diaria es 3 veces superior a la observada después de administrar una dosis oral única; la razón de acumulación prevista con pautas de administración de dos y tres veces al día es de 5 y 7, respectivamente. Tras administrar múltiples dosis orales de 2 mg tres veces al día, la concentración plasmática de clonazepam en el estado de equilibrio antes de administrar la dosis fue por término medio de 55 ng/ml. La relación entre la concentración plasmática y la dosis de clonazepam es lineal. El efecto anticonvulsivo deseado se obtiene con concentraciones plasmáticas de clonazepam de 20-70 ng/ml. La mayoría de los pacientes con concentraciones

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

plasmáticas en el estado de equilibrio superiores a 100 ng/ml presentaron efectos tóxicos graves, incluida una mayor frecuencia de crisis 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 20 ng/ml aproximadamente.

Tras la administración i.m., las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de unas 3 horas, y la biodisponibilidad absoluta es del 93 %. En ocasiones se observan irregularidades en los perfiles de absorción del clonazepam después de la administración i.m.

3.2.2 Distribución

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

La semivida de distribución es de 0,5-1 hora aproximadamente. El volumen de distribución es de 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-acetamido-clonazepam por *N*-acetilación. También se produce hidroxilación en la posición C-3. La isoenzima 3A4 del citocromo P450 hepático 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 (glucurónido y sulfoconjugado).

3.2.4 Eliminación

La media de la semivida de eliminación es de 30-40 horas e independiente de la dosis. El aclaramiento 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 en la orina y el 10-30 % en las heces como metabolitos. La excreción urinaria del 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. Basándose en criterios farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Rivotril® (Ro 05-4023)

CDS 8.0

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 $13,9 \pm 0,2$ %).

Aunque no se ha investigado más 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 determinado la farmacocinética del clonazepam en pacientes de edad avanzada.

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 los neonatos, 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. Los valores de la semivida de eliminación en los neonatos son de la misma magnitud que los descritos 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); estos valores disminuían al aumentar el peso corporal. En los niños, una dieta cetógena 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 de duración con el clonazepam. Ahora bien, en un estudio de toxicidad crónica en ratas, de 18 meses de duración, no se observó ninguna alteración histopatológica relacionada con el tratamiento con ninguna de las dosis examinadas, 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 indicaron que el clonazepam fuera potencialmente genotóxico.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

En estudios sobre la fecundidad y la capacidad reproductora general en ratas se observó una tasa de preñez reducida y una alteración de la supervivencia de las crías con 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 administrar dosis de hasta 20 mg/kg/día de clonazepam se observó una incidencia baja, y no dependiente de la dosis, de malformaciones de naturaleza similar (paladar hendido, párpados abiertos, esternebras fusionadas y defectos en las extremidades) (v. 2.5.1 *Embarazo*).

3.3.5 Otros efectos

Sin texto.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Conservación

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada como «EXP» en el envase.

Algunas formas farmacéuticas de Rivotril son fotosensibles, por lo que su conservación exige especial precaución:

- Ampollas: Manténganse las ampollas en su caja de cartón para protegerlas de la luz.
- Comprimidos en blíster: Manténgase el blíster en su caja de cartón para protegerlo de la luz.
- Comprimidos en frasco: Consérvense 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 Rivotril deben desecharse 4 meses después de abrir por primera vez el frasco.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Infusión intravenosa

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

El principio activo puede ser adsorbido por el PVC, el PUR y la silicona. Por consiguiente, se recomienda utilizar un material alternativo o, si se emplean bolsas de infusión de PVC o equipos de infusión de PUR o de silicona, que la mezcla se administre por infusión inmediatamente y, en general, en un plazo de 4 horas. El periodo de infusión no debe ser superior a 8 horas (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

Rivotril® (Ro 05-4023)
CDS 8.0

Las infusiones de Rivotril no deben prepararse utilizando solución de bicarbonato de sodio, ya que puede producirse la precipitación de la solución.

Formulaciones disponibles

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

Comprimidos (ranurados) de 0,5 mg

Comprimidos (ranurados) de 2 mg

Paquete de ampollas 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, que deben mezclarse antes de la inyección i.v. o i.m.

4.3 Presentaciones Comerciales

Rivotril 2,5 mg/ml solución oral (gotas)

Caja x 1 frasco x 20 ml + inserto

Rivotril 2 mg comprimidos

Caja x 3 blísters x 10 comprimidos cada uno + inserto

Medicamento: Manténgase fuera del alcance de los niños
--

Información de Junio de 2019

Fabricado por Produtos Roche Q.F.S.A. Rio de Janeiro, Brasil