CM Comité de Medicamentos

El clonazepam es una benzodiacepina agonista del receptor GABA que aumenta la frecuencia de apertura del receptor, produciendo un incremento de la recaptación de Cl por la neurona y una hiperpolarización neuronal.

USO CLÍNICO

- Epilepsia del lactante y del niño (**A**), especialmente: el pequeño mal típico o atípico, y las crisis tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.
- También utilizado en espasticidad, mioclonía esencial y segmentaria y temblor distónico (**E:** *off-label*).
- Se ha mostrado eficaz y seguro en las crisis asociadas a la porfiria aguda intermitente (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral:

Lactantes y niños de hasta 10 años o 30 kg de peso:

- Dosis inicial: 0,01-0,03 mg/kg/día, divididos en 2 o 3 dosis. Puede irse aumentando en 0,25-0,5 mg cada 3 días hasta que las convulsiones estén controladas.
- Dosis de mantenimiento: 0,1-0,2 mg/kg/día dividido en 3 dosis.
- Dosis máxima 0,2 mg/kg/día.

Niños y adolescentes de 10-16 años:

- La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance la dosis de mantenimiento individual (por lo general, de 3-6 mg/día).
- Dosis máxima 20 mg/día.

Vía intravenosa: se utiliza principalmente para el tratamiento del estatus epiléptico, recomendándose las siguientes dosis:

- Lactantes y niños: 30 µg/kg en inyección intravenosa lenta en 2 min. Repetir en 10 min o iniciar infusión intravenosa continua a 10-30 µg/kg/h.
- Dosis máxima 10 mg/día.

Vía intramuscular: debe reservarse para casos excepcionales o cuando la vía intravenosa resulte impracticable; el Tmáx por vía intramuscular es de 3 horas.

Insuficiencia renal o hepática:

- Insuficiencia renal: no se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia, sin embargo, de acuerdo con los estudios farmacocinéticos no se precisa ningún ajuste posológico en estos pacientes.
- Insuficiencia hepática: no se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia y no existen datos disponibles que indiquen si la insuficiencia hepática influye sobre la farmacocinética de clonazepam.

Pauta de administración:

Oral: las gotas se deben mezclar con agua, té o zumos de frutas y se administrarán con una cuchara. Nunca deben administrase directamente desde el envase a la boca.

Intravenosa:

- Diluir en suero salino fisiológico (SSF) o suero glucosado (SG) al 5%.
- Evitar el uso de bolsas y equipos de perfusión que contengan PVC ya que puede ser adsorbido disminuyendo su concentración en un 50% o más (especialmente cuando las bolsas preparadas se almacenan durante 24 horas o más en condiciones ambientales cálidas o cuando se usan tubos largos de perfusión o bajas velocidades de perfusión).
- La inyección intravenosa debe administrarse lentamente, en una vena de grosor suficiente (riesgo de tromboflebitis), y siempre con supervisión continua del electroencefalograma (EEG), la respiración y la presión arterial.
- En los adultos, la velocidad de inyección no debe superar los 0,25-0,5 mg por minuto.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave.
- Miastenia gravis.
- Prematuros y recién nacidos (contiene alcohol bencílico).
- Pacientes en coma
- Pacientes con farmacodependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica.

PRECAUCIONES

Se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida.

Precaución en las siguientes situaciones:

- Ataxia espinal o cerebelosa.
- Intoxicación aguda por alcohol o fármacos.

En niños menores de 3 años de edad, asociados con el uso de alcohol bencílico, puede provocar:

- Reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides.
- Déficit neuropsiquiátrico permanente e insuficiencia multiorgánica.

Nunca debe suspenderse de forma brusca en los pacientes epilépticos, ya que ello podría provocar la aparición de un estatus epiléptico. Reducir ≤ 0,04 mg/kg/semana y suspender cuando la dosis diaria

sea ≤0,04 mg/kg/día.

En lactantes y niños pequeños, puede causar un aumento de la producción de saliva y secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libre.

EFECTOS SECUNDARIOS

La frecuencia de las reacciones adversas no es conocida debido a que no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Datos específicos en población pediátrica:

- Trastornos endocrinos: se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: en los lactantes y niños pequeños, puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial.

Efectos descritos en adultos:

- Alteraciones neurológicas: el efecto adverso más importante es la sedación. También puede producir alteraciones cognitivas, somnolencia, ataxia, alteraciones de personalidad y comportamiento, hiperactividad, inquietud, agresividad, reacciones psicóticas, exacerbación de las crisis y síntomas de abstinencia.
- Alteraciones cardiovasculares: hipotensión, sobre todo en bolo intravenoso rápido.
- Alteraciones respiratorias: apnea, sobre todo por vía intravenosa.
- Alteraciones hepáticas: hipertransminasemia (transitoria).
- Alteraciones sanguíneas: raramente leucocitopenia y trombopenia.

Sobredosis:

- Síntomas: arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma.
- Tratamiento: si la depresión del sistema nervioso central (SNC) es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista benzodiazepínico. Solo 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 requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido.

Advertencia: el flumazenilo no está indicado en los pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas, pues puede provocar convulsiones en estos pacientes.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de clonazepam cuando se administran simultáneamente.
- El tratamiento concomitante con fenitoína o primidona puede cambiar las concentraciones plasmáticas de las mismas (normalmente aumentan).
- La combinación de clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un estatus

epiléptico del tipo pequeño mal.
- Cuando se coadministra clonazepam con depresores del SNC incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación, respiración y la hemodinámica pueden verse intensificados.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Ampollas: etanol, alcohol bencílico 30 mg/ml, ácido acético y propilenglicol. La ampolla diluyente contiene agua para preparaciones inyectables.
- Comprimidos de 0,5 mg: lactosa monohidrato, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, talco, estearato de magnésico, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).
- Comprimidos de 2 mg: lactosa anhidra, estearato magnésico, almidón pregelatinizado y celulosa microcristalina.
- Gotas orales en solución: sacarina sódica, aroma de melocotón, ácido acético glacial, propilenglicol y azul brillante FCF (CI=42090) (colorante).

Precauciones de reconstitución (ampollas): la solución para inyección de las ampollas no debe utilizarse sin añadirle 1 ml de diluyente para evitar la irritación venosa local. Una vez preparada la solución inyectable, adminístrese de inmediato.

Conservación:

- Ampollas: no conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar las ampollas en el embalaje original para protegerlas de la luz.
- Gotas orales: periodo de validez tras apertura de 120 días.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 10/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79769/FT_79769.html#4-datos-cl-nicos
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020. Disponible en: www.uptodate.com
- Vademecum Epilepsia de la Sociedad Espanola de Neurologia (SEN). Disponible en: http://www.epilepsiasen.net/node/67.
- Verdú A. Manual de Neurología Infantil. 2.ª ed. España: Panamericana; 2014.
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 24.ª edición. España: Springer Healthcare; 2019.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).