

# MIRELAX<sup>®</sup>

## CLONAZEPAM



SOLUCIÓN GOTAS  
COMPRIMIDOS DISPERSABLES  
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: ORAL

### FÓRMULA

**MIRELAX 2,5:** Cada mL de solución gotas contiene:

Clonazepam.....	2,5 mg
Excipientes.....	c.s.

**MIRELAX 0,5 CD:** Cada comprimido dispersable contiene:

Clonazepam.....	0,5 mg
Excipientes.....	c.s.

**MIRELAX 1 CD:** Cada comprimido dispersable contiene:

Clonazepam.....	1 mg
Excipientes.....	c.s.

**MIRELAX 2 CD:** Cada comprimido dispersable contiene:

Clonazepam.....	2 mg
Excipientes.....	c.s.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Ansiolítico, antiepiléptico, anticonvulsivante.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Grupo farmacoterapéutico: derivado de las benzodiazepinas, código ATC: N03AE01.

El clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorrrelajante y ansiolítico. Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas a través de un aumento de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se 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 hiperpolarizando la membrana celular.

### PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

**Absorción:** el clonazepam se absorbe de forma rápida y casi total. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan al cabo de 1-4 horas. La biodisponibilidad absoluta por vía oral es de alrededor del 90% con muchas diferencias entre individuos. El tiempo de absorción medio es alrededor de 25 minutos.

**Distribución:** se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales. El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora. El volumen de distribución es de 3 L/kg. Su grado de fijación a proteínas es del 82-86%.

**Metabolismo:** se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7acetamido-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. El citocromo hepático P-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos o débilmente activos. Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

**Eliminación:** La media de la semivida de eliminación es de 30-40 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 disminuyeron con el aumento del peso corporal. En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El



clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada.

#### **INDICACIONES:**

##### *Solución gotas:*

Epilepsia del lactante y del niño, especialmente: el pequeño mal típico o atípico, y las crisis tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.

Epilepsias del adulto y las crisis focales, así como en el "status" epiléptico en todas sus manifestaciones clínicas.

##### *Comprimidos dispersables:*

Tratamiento de las crisis de pánico. Indicado, ya sea sólo o como co-adyuvante, en el tratamiento de las enfermedades epilépticas como:

Crisis de ausencias típicas (pequeño mal).

Crisis de ausencias atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut).

Convulsiones mioclónicas, atónicas, tónico-clónicas (gran mal), parciales simples, parciales complejas y generalizadas tónico-clónicas secundarias.

#### **CONTRAINDICACIONES:**

Pacientes con hipersensibilidad conocida a clonazepam o a alguno de los excipientes. Pacientes con insuficiencia respiratoria grave o alteración hepática grave ya que las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía hepática. No se debe utilizar en pacientes en coma, o en pacientes con farmadependencia, drogodependencia o dependencia alcohólica. Periodo de lactancia.

#### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Puede ocurrir una pérdida de efecto durante el tratamiento con clonazepam.

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

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

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

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

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC: Debe evitarse el uso concomitante de este medicamento con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos tales como: sedación intensa que puede derivar en coma o muerte, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular. 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 adversos. 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, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en interacciones del medicamento con receptor, mecanismos post-receptor y funciones de órganos.

Amnesia: Puede ocurrir amnesia anterógrada (el paciente no podrá recordar las actividades que realizó después de tomar el medicamento) cuando se administran benzodiazepinas a dosis terapéuticas, el riesgo se incrementa a dosis más altas.

Apnea del sueño: No se recomienda el uso de benzodiazepinas debido al posible efecto aditivo sobre la depresión respiratoria durante la apnea del sueño. La apnea del sueño parece ser más frecuente en los pacientes con epilepsia; por lo tanto, hay que tener en cuenta la relación entre la apnea del sueño, la aparición de crisis de ausencia y la hipoxia postictal en los casos de sedación con benzodiazepinas y depresión respiratoria. Por esta razón, clonazepam solo debe utilizarse en pacientes epilépticos con apnea del sueño si los beneficios esperados superan los riesgos potenciales.

Trastornos respiratorios: La dosis de este medicamento debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes con enfermedad pre-existente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). 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 libres. 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 debe ajustarse con precaución individualmente en pacientes bajo tratamiento con otros medicamentos de acción central o anticonvulsivantes (antiepilépticos). Al igual que sucede con todos los anticonvulsivantes, nunca debe suspenderse de forma brusca el tratamiento con este producto 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 antiepilépticos. En general, los pacientes con epilepsia no deben conducir vehículos.

Porfiria: El clonazepam puede tener un efecto porfirinógeno. Por lo tanto, clonazepam debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

**Riesgo de dependencia:** Todo tratamiento con benzodiazepinas puede dar lugar a la aparición de dependencia física o psicológica. 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 y/o drogadicción. Se ha notificado abuso en pacientes consumidores de más drogas. Clonazepam debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con historial de abuso de drogas o alcohol.

En particular, cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, es posible que aparezcan trastornos reversibles como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmos y visión doble (diplopia). Además, el riesgo de amnesia anterógrada, que puede ocurrir cuando se utilizan las benzodiazepinas a dosis terapéuticas, aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas. En algunos tipos de epilepsia, cuando el tratamiento es a largo plazo es posible un aumento en la frecuencia de los ataques.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse 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 rápidamente o se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, diarreas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, cambios de humor, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. 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 diaria. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiazepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada).

Niños y adolescentes: Clonazepam puede provocar un aumento de la producción de saliva o hipersecreción bronquial en bebés y niños pequeños, por lo que es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

Pacientes de edad avanzada: Incluso en las mismas concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas, la acción farmacológica de las benzodiazepinas parece tener un efecto más intenso en personas de edad avanzada que en los jóvenes. Esto puede deberse a los cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, en los mecanismos posreceptor y en la función de los órganos.

#### **Advertencia sobre Excipientes:**

Solución gotas, contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Comprimidos dispersables, contiene:

-Lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

-Aspartame: contiene una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria (FCN).

**Uso en embarazo y lactancia:** sólo se administrará clonazepam, cuando sea absolutamente necesario, a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto. 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 aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas. Se han notificado ocasionalmente síntomas de abstinencia con benzodiazepinas en recién nacidos. Aunque se ha demostrado que el clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con este medicamento no deben amamantar a sus hijos. Si el tratamiento con clonazepam se considera absolutamente necesario, debe abandonarse la lactancia materna.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Incluso cuando se utiliza según lo previsto, el clonazepam puede alterar la capacidad de respuesta hasta el punto de influir de forma importante en la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Este efecto se agrava si se consume alcohol. Por lo tanto, la conducción de vehículos, el manejo de maquinaria u otras actividades peligrosas deben suspenderse por completo, al menos, durante los primeros días de tratamiento. La decisión en cada caso individual debe ser tomada por el médico que lo atiende, teniendo en cuenta la reacción individual y la respectiva dosis.

#### **POSOLÓGIA Y MODO DE USO:**

**Solución gotas.** Vía: Oral.

La posología debe ser ajustada de forma individualizada para cada paciente según su respuesta clínica y tolerancia al fármaco.

Antes de asociar clonazepam a una pauta antiépiléptica previa, es preciso tener en cuenta que el empleo de múltiples anticonvulsivos puede provocar un aumento de los efectos secundarios.

Para garantizar un perfecto ajuste de la dosis, se recomienda utilizar la formulación en gotas para los lactantes. **Tener en cuenta que 25 gotas equivalen a 1 mL.**

**Lactantes y niños de hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso):** La dosis inicial es de 0,01-0,03 mg/kg/día (0,004-0,012 mL/kg/día), divididos en 2 o 3 tomas. La dosis puede irse aumentando en 0,25 - 0,5 mg (0,1-0,2 mL o 2,5-5 gotas) cada 72 horas hasta que se alcance una dosis de mantenimiento aproximada de 0,1 mg/kg/día (0,04 mL/kg/día), que desaparezcan por completo las convulsiones o que los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis.

Nunca debe superarse la dosis máxima, que en los lactantes y niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día (0,08 mL/kg/día).

**Niños y adolescentes de 10-16 años:** La dosis inicial es de 1-1,5 mg/día (0,4-0,6 mL/día o 10-15 gotas/día), divididos en 2 o 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,25 - 0,5 mg (0,1-0,2 mL o 2,5-5 gotas) cada 72 horas hasta que se alcance la dosis de mantenimiento individual (por lo general, de 3-6 mg/día o 1,2-1,4 mL/día o 30-60 gotas/día).

**Adultos:** La dosis inicial no debe superar 1,5 mg/día (0,6 mL/día o a 15 gotas/día), divididos en 3 tomas. Esta dosis puede irse aumentando en 0,5 mg (0,2 mL o 5 gotas) cada 72 horas hasta que las convulsiones estén bien controladas o los efectos secundarios impidan seguir aumentando la dosis.

La dosis de mantenimiento debe ajustarse para cada paciente, según la respuesta individual; por lo general, suele ser suficiente con una dosis de mantenimiento de 3-6 mg diarios (1,2-2,4 mL o a 30-60 gotas).

La dosis terapéutica máxima para los adultos que no debe superarse nunca, es de 20 mg/día (8 mL/día o 200 gotas/día).

**Duración del tratamiento:** Según criterio médico.

**Forma de administración:** Tras cada apertura del frasco, asegúrese que el gotero esté firmemente unido al cuello del frasco antes de usar. Las gotas deben administrarse utilizando una cuchara, pudiéndose mezclar éstas con agua, té o zumos de frutas.

Nunca deben administrarse las gotas directamente desde el envase a la boca.

**Comprimidos dispersables.** Vía: Oral.

La dosis debe determinarse individualmente, en función de la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente.

Tener en cuenta que los comprimidos dispersables cuentan con ranuras funcionales para una mejor dosificación: 0,5 mg (0,125 mg cada cuarto), 1 mg (0,25 mg cada cuarto) y 2 mg (0,5 mg cada cuarto).

#### **TRATAMIENTO DE LOS ATAQUES DE PÁNICO O TRASTORNO DE ANGSTIA:**

**Adultos:** Dosis inicial 0,25 mg, dos veces al día. De ser necesario, la dosis puede incrementarse al cabo de 3 días, a 1 mg/día, repartido en dos tomas.

Algunos pacientes requieren una dosis mayor aun, en estos casos, pueden realizarse cada tres días, incrementos de 0,125 a 0,25 mg, dos veces por día, hasta alcanzar la dosis que controle el cuadro, hasta que los efectos adversos impidan un mayor aumento o hasta llegar a la dosis máxima de 4 mg/día.

Cuando la terapia con clonazepam se va a discontinuar en pacientes con trastornos de pánico ó análogos, se debe discontinuar gradualmente de dosis de 0,125 mg 2 veces al día cada 3 días hasta que la droga es completamente eliminada.

**Niños:** no existen suficientes estudios sobre la eficacia del producto en pacientes menores de 18 años con estos cuadros patológicos.

#### **TRATAMIENTO COMO ANTICONVULSIVANTE:**

Para un fácil ajuste de la dosis a los requerimientos posológicos se recomienda utilizar las gotas en lactantes y niños pequeños; y los comprimidos en niños mayores y adultos. Las gotas pueden también administrarse en adultos o niños mayores con dificultad para la deglución de comprimidos.

**Adultos y adolescentes (mayores de 16 años):**

Dosis inicial: 0,5 mg tres veces al día. No debe exceder 1,5 mg/día.

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,5 mg cada 3 días hasta lograr el control de las convulsiones o hasta que los efectos secundarios impidan seguir con el incremento.

Dosis de mantenimiento: debe ser individualizada para cada paciente, de acuerdo con la respuesta obtenida. Por lo general, suele ser suficiente con una dosis de mantenimiento de 3-6 mg diarios.

La administración de clonazepam no debe interrumpirse o suspenderse bruscamente, sino que la dosis debe ser reducida gradualmente.

Dosis máxima: 20 mg por día, dividido en tres tomas.

**Niños de 10 años o más (de 30 kg de peso o más) y adolescentes (hasta 16 años):**

Dosis inicial: 1-1,5 mg/día, divididos en 2 o 3 tomas. Esta dosis puede aumentarse en 0,25-0,5 mg cada 72 horas hasta que se alcance la dosis de mantenimiento individual.

Dosis de mantenimiento: por lo general es de 3-6 mg/día.

Dosis máxima: 20 mg por día, dividido en tres tomas.

**Duración del tratamiento:** Según criterio médico.

**Forma de administración:** Los comprimidos dispersables se pueden administrar de dos maneras, se pueden dispersar en un vaso con agua y después beber la dispersión, o bien en caso de que se requiera también puede ser disuelto directamente en la boca (enteros o fraccionados) y luego beber agua.

#### **Poblaciones especiales:**

**Pacientes de edad avanzada:** Estos pacientes son particularmente sensibles a los efectos de los medicamentos depresores centrales y pueden experimentar confusión por lo que se debe usar la dosis más baja posible. Se recomienda que la dosis inicial no exceda los 0,5 mg/día y se debe tener especial cuidado durante el ajuste de la dosis.

**Insuficiencia de la función 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.

**Insuficiencia hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con clonazepam. Los pacientes con insuficiencia leve o moderada de la función hepática deben recibir la dosis más baja posible.

#### **INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS:**

Clonazepam puede administrarse simultáneamente con uno o más fármacos antiepilépticos. La probabilidad de interacciones farmacocinéticas con estos otros medicamentos es baja.

Sin embargo, la adición de un nuevo fármaco debe llevar consigo una cuidadosa valoración de la respuesta al tratamiento, ya que pueden producirse con mayor frecuencia reacciones adversas, como sedación y apatía. En este caso, la dosis de cada medicamento individual debe ajustarse para lograr el efecto óptimo deseado.

**Interacciones farmacocinéticas:**

Los inductores de enzimas hepáticas coadministrados, como los barbitúricos, las hidantoínas y los antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y, en menor medida, el valproato, pueden acelerar la descomposición del clonazepam y, por lo tanto, provocar un mayor aclaramiento y una disminución de hasta el 38% de los niveles séricos de clonazepam.

Clonazepam tiene el potencial de influir en las concentraciones de fenitoína. Debido a la naturaleza bidireccional de la interacción clonazepam-fenitoína, se ha observado que los niveles de fenitoína permanecen inalterados, aumentados, o disminuidos tras la coadministración con clonazepam, dependiendo de la dosis y factores de pacientes.

El clonazepam puede alterar las concentraciones plasmáticas de primidona (normalmente aumentan).

Por lo tanto, en caso de tratamiento simultáneo con fenitoína o primidona, deberán comprobarse los niveles plasmáticos de estos principios activos.

El clonazepam por sí mismo no provoca la inducción de sus enzimas metabolizadoras. Las enzimas involucradas en el metabolismo del clonazepam aún no han sido claramente identificadas, pero incluyen CYP3A4. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, el fluconazol) pueden alterar el metabolismo de clonazepam y provocar concentraciones y efectos exagerados.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sertralina (débil inductor CYP3A4), fluoxetina (inhibidor CYP2D6) y el medicamento antiepiléptico felbamato (inhibidor de CYP2C19 e inductor CYP3A4) no afectan a la farmacocinética del clonazepam cuando se administran conjuntamente.

#### Interacciones farmacodinámicas:

La combinación de clonazepam con ácido valproico puede provocar ocasionalmente un "status" epiléptico del tipo pequeño mal. Cuando se coadministra clonazepam con depresores del sistema nervioso central (SNC) incluyendo el alcohol, los efectos sobre la sedación y depresión cardiorrespiratoria pueden verse intensificados.

Los pacientes que están en tratamiento con clonazepam deben evitar el consumo de alcohol.

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

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

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

**Trastornos del sistema inmunológico:** Se han notificado reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis con el uso de benzodiazepinas.

**Trastornos psiquiátricos:** Alteraciones emocionales y del humor, confusión y desorientación. En los pacientes tratados con este medicamento puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: inquietud, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, 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.

En raros casos se han producido cambios en la libido.

Puede producir dependencia y síndrome de abstinencia.

**Trastornos del sistema nervioso:** Disminución de la capacidad de concentración, somnolencia, lentitud en los reflejos, hipotonía muscular, mareo, ataxia. Estos efectos secundarios son relativamente frecuentes. Suelen ser pasajeros y generalmente desaparecen sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Pueden prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

En raros casos se ha observado cefalea y en casos muy raros, ataques epilépticos generalizados.

Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles, como disartria, coordinación reducida de los movimientos y trastornos de la movilidad (ataxia) y nistagmos.

Se ha descrito amnesia anterógrada con la administración de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, y el riesgo de este efecto secundario aumenta conforme lo hace la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento.

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

**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).

Frecuente: nistagmos.

**Trastornos cardíacos:** Se han descrito casos de insuficiencia cardíaca incluyendo parada cardíaca.

**Trastornos respiratorios, torácicos 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 o daño cerebral previo, así como cuando se administran a vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

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

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** En raros casos se produce urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** 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 mama:** En raros casos puede producirse disfunción eréctil.

**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.

Se han observado reacciones paradójicas incluyendo irritabilidad.

**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 adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

**Exploraciones 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, torácicos y mediastínicos:** En los lactantes y niños pequeños, este medicamento 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.

#### **SOBREDOSIS (SIGNOS, SÍNTOMAS, CONDUCTA Y TRATAMIENTO):**

**Síntomas:** Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmos. La sobredosis de clonazepam rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión,

depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, normalmente dura unas horas, pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes ancianos. Pueden ocurrir convulsiones con mayor frecuencia en pacientes con concentraciones plasmáticas supratherapéuticas. 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 cardiorrespiratorios 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 por ejemplo 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.

**ADVERTENCIA:** Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. El flumazenilo no está indicado en los pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas, pues el antagonismo benzodiazepínico puede provocar convulsiones en estos pacientes.

#### **RECOMENDACIÓN:**

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más Cercano, o al Centro Nacional de Toxicología, en Emergencias Médicas, sito en Avda. Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel. 204 800. Asunción – Paraguay.

#### **PRESENTACIÓN:**

MIRELAX 2,5: Caja con frasco gotero x 20 mL.

MIRELAX 0,5 CD: Caja x 30 comprimidos dispersables.

MIRELAX 1 CD: Caja x 30 comprimidos dispersables.

MIRELAX 2 CD: Caja x 30 comprimidos dispersables.

Solución gotas: Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C).

Conservar en lugar seco. Una vez abierto el frasco, el contenido debe utilizarse antes de 120 días.

Comprimidos dispersables: Mantener a temperatura ambiente (15 °C a 30 °C). Conservar en lugar seco.

#### **VENTABAJO RECETASIMPLE ARCHIVADA**

Elaborado por: Laboratorios Catedral de Scavone Hnos. S.A. - Acceso Norte.

Planta Industrial y Depósito: Vía Férrea esq. Cándido Vasconsellos. Asunción - Paraguay

Director Técnico: Farm. Jaime Cristófol - Reg. Prof. N° 2.719

SCAVONE HNOS. S.A.

Oficinas administrativas: Santa Ana N° 431 c/ Avda. España.

Director Técnico: Q.F. Amílcar Sena - Reg. Prof. N° 4.885

Todo medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.