

**COMPOSICIÓN**

Cada tableta recubierta de RIVOPAX® 0,5 mg contiene:

Clonazepam ..... 0,5 mg

Excipientes c.s.

Cada tableta recubierta de RIVOPAX® 2 mg contiene:

Clonazepam ..... 2 mg

Excipientes c.s.

**INDICACIONES**

- **Trastornos convulsivo:** Clonazepam es útil solo o como complemento en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (variante de petit mal), acinética y convulsiones mioclónicas. En pacientes con crisis de ausencia (petit mal) que no han respondido a las succinimidas, Clonazepam puede ser útil. Puede ocurrir alguna pérdida de efecto durante el tratamiento con clonazepam (ver Precauciones: Pérdida de efecto).
- **Trastorno de pánico:** Clonazepam está indicado para tratamiento del trastorno de pánico con o sin agorafobia, según se define en DSM-V. El trastorno de pánico se caracteriza por la aparición de ataques de pánico inesperados y la preocupación asociada de tener ataques adicionales, preocuparse por las implicaciones o consecuencias de los ataques y / o un cambio significativo en el comportamiento relacionado con los ataques.

La eficacia de Clonazepam se estableció en dos ensayos de 6 a 9 semanas en pacientes con trastorno de pánico cuyos diagnósticos correspondían a la categoría DSM-III-R de trastorno de pánico (ver Farmacología Clínica: Ensayos clínicos).

El trastorno de pánico (DSM-V) se caracteriza por ataques de pánico inesperados recurrentes, es decir, un período discreto de miedo intenso o incomodidad en el que cuatro (o más) de los siguientes síntomas se desarrollan bruscamente y alcanzan un máximo en 10 minutos: (1) palpitaciones, latidos cardíacos fuertes o acelerados; (2) sudoración; (3) temblor o sacudidas; (4) sensaciones de falta de aliento o sofocación; (5) sensación de asfixia; (6) dolor o malestar en el pecho; (7) náuseas o dolor abdominal; (8) sentirse mareado, inestable, aturdido o desmayado; (9) desrealización (sentimientos de irrealidad) o despersonalización (ser separado de uno mismo); (10) miedo a perder el control; (11) miedo a morir; (12) parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo); (13) escalofríos o sofocos.

La efectividad de Clonazepam en el uso a largo plazo, es decir, durante más de 9 semanas, no se ha estudiado sistemáticamente en ensayos clínicos controlados. El médico que elige usar Clonazepam durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual (ver Dosis y vía de administración).

**DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN****Trastornos convulsivos**

El uso de múltiples anticonvulsivos puede provocar un aumento de los efectos adversos depresores del SNC. Esto debe considerarse antes de agregar clonazepam a un régimen anticonvulsivo existente.

**Adultos:** la dosis inicial para adultos con trastornos convulsivos no debe exceder de 1.5 mg / día dividida en tres dosis. La dosis se puede aumentar en incrementos de 0,5 a 1 mg cada 3 días hasta que las convulsiones se controlen adecuadamente o hasta que los efectos secundarios impidan cualquier aumento adicional. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente dependiendo de la respuesta. La dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

**Pacientes pediátricos:** Clonazepam se administra por vía oral. Para minimizar la somnolencia, la dosis inicial para bebés y niños (hasta 10 años de edad o 30 kg de peso corporal) debe estar entre 0.01 y 0.03 mg / kg / día, pero no debe exceder de 0.05 mg / kg / día administrados en Dos o tres dosis divididas. La dosis debe

aumentarse en no más de 0,25 a 0,5 mg cada tres días hasta que se alcance una dosis diaria de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg / kg de peso corporal, a menos que las convulsiones se controlen o los efectos secundarios impidan un aumento adicional. Siempre que sea posible, la dosis diaria debe dividirse en tres dosis iguales. Si las dosis no se dividen en partes iguales, se debe administrar la dosis más grande antes de retirarse.

**Pacientes geriátricos:** no hay experiencia en ensayos clínicos con Clonazepam en pacientes con trastornos convulsivos de 65 años de edad y mayores. En general, los pacientes de edad avanzada deben iniciarse con dosis bajas de Clonazepam y observarse atentamente (ver Precauciones: Uso geriátrico).

**Trastorno de pánico:**

**Adultos:** La dosis inicial para adultos con trastorno de pánico es de 0,25 mg dos veces al día. Se puede hacer un aumento de la dosis objetivo para la mayoría de los pacientes de 1 mg / día después de 3 días. La dosis recomendada de 1 mg / día se basa en los resultados de un estudio de dosis fija en el que se observó el efecto óptimo a 1 mg / día. Las dosis más altas de 2, 3 y 4 mg / día en ese estudio fueron menos efectivas que la dosis de 1 mg / día y se asociaron con más efectos adversos. Sin embargo, es posible que algunos pacientes individuales puedan beneficiarse de dosis de hasta una dosis máxima de 4 mg / día, y en esos casos, la dosis puede incrementarse en incrementos de 0.125 a 0.25 mg cada tres días hasta que se produzca un trastorno de pánico. Controlado o hasta que los efectos secundarios hagan más aumentos no deseados. Para reducir el inconveniente de la somnolencia, puede ser conveniente la administración de una dosis a la hora de acostarse.

El tratamiento debe interrumpirse gradualmente, con una disminución de 0.125 mg cada tres días, hasta que el medicamento se retire por completo.

No hay evidencia disponible para responder la pregunta de cuánto tiempo debe permanecer el paciente tratado con clonazepam. Por lo tanto, el médico que elige usar Clonazepam durante períodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente individual.

**Pacientes pediátricos:** no hay experiencia en ensayos clínicos con Clonazepam en pacientes con trastorno de pánico menores de 18 años.

**Pacientes geriátricos:** no hay experiencia en ensayos clínicos con Clonazepam en pacientes con trastorno de pánico de 65 años de edad y mayores. En general, los pacientes de edad avanzada deben iniciarse con dosis bajas de clonazepam y observarse atentamente (ver Precauciones: Uso geriátrico).

**CONTRAINDICACIONES**

Clonazepam está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Antecedentes de sensibilidad a las benzodiazepinas.
- Evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa.
- Glaucoma agudo de ángulo estrecho (se puede usar en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que reciben la terapia adecuada).

**ADVERTENCIAS**

**Riesgos por el uso concomitante con opioides:** el uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo clonazepam, y los opioides pueden resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, reserve la prescripción concomitante de benzodiazepinas y opioides para el uso en pacientes para los cuales las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Los estudios observacionales han demostrado que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas aumenta el riesgo de mortalidad relacionada con el fármaco en comparación con el uso de opioides solos. Si se toma la decisión de prescribir clonazepam concomitantemente con opioides, prescriba las dosis más bajas efectivas y las duraciones mínimas de uso concomitante, y siga de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Informe a los pacientes y a los cuidadores sobre los riesgos de la depresión respiratoria y la sedación cuando se utiliza clonazepam con opioides (ver Precauciones e Interacciones con otros medicamentos).

**Interferencia con el rendimiento motor y cognitivo:** dado que clonazepam produce depresión del SNC, los pacientes que reciben este medicamento deben ser advertidos contra las ocupaciones peligrosas que requieren alerta mental, como operar maquinaria o conducir un vehículo motorizado. También se les debe advertir sobre el uso concomitante de alcohol u otros medicamentos depresores del

SNC durante la terapia con clonazepam (ver Precauciones e: Interacciones de medicamentos).

**Comportamiento e ideación suicida:** los fármacos antiepilépticos (FAE), incluido el clonazepam, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con FAE por cualquier indicación deben ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas y / o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (terapia mono y complementaria) de 11 FAE diferentes mostraron que los pacientes asignados al azar a uno de los FAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1.8, IC 95%: 1.2, 2.7) de pensamiento o comportamiento suicida comparado con pacientes aleatorizados a placebo. En estos ensayos, que tuvieron una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento suicida o ideación entre 27,863 pacientes tratados con FAE fue de 0.43% en comparación con 0.24% entre 16,029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con fármacos en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco sobre el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con FAE se observó tan pronto como una semana después de comenzar el tratamiento farmacológico con FAE y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los FAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados.

La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los FAE evaluados.

#### Ver cuadro anexo 1.

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para enfermedades psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absolutas fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar clonazepam o cualquier otro FAE debe equilibrar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben FAE están asociadas con la morbilidad y la mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. En caso de que surjan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser informados de que los FAE aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y deben ser informados de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de la depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos, comportamientos o pensamientos suicidas sobre autolesiones. Los comportamientos de preocupación deben informarse de inmediato a los proveedores de atención médica.

Síntomas de abstinencia: los síntomas de abstinencia del tipo barbitúrico se produjeron después de la interrupción de las benzodiazepinas (ver Abuso de drogas y dependencia).

## PRECAUCIONES

### General

**Empeoramiento de las convulsiones:** Cuando se utiliza en pacientes en los que coexisten varios tipos diferentes de trastornos convulsivos, el clonazepam puede aumentar la incidencia o precipitar la aparición de convulsiones tónico-clónicas generalizadas (grand mal). Esto puede requerir la adición de anticonvulsivos apropiados o un aumento en sus

dosificaciones. El uso concomitante de ácido valproico y clonazepam puede producir un estado de ausencia.

**Pérdida del efecto:** en algunos estudios, hasta el 30% de los pacientes que respondieron inicialmente mostraron una pérdida de actividad anticonvulsiva, a menudo dentro de los 3 meses posteriores a la administración. En algunos casos, el ajuste de la dosis puede restablecer la eficacia.

### Pruebas de laboratorio durante la terapia a largo plazo

Es aconsejable realizar análisis periódicos de sangre y pruebas de función hepática durante el tratamiento a largo plazo con clonazepam.

**Reacciones psiquiátricas y paradójicas:** se conocen reacciones paradójicas, como agitación, irritabilidad, agresión, ansiedad, ira, pesadillas, alucinaciones y psicosis cuando se usan benzodiazepinas (consulte reacciones adversas: psiquiátrica). En caso de que esto ocurra, el uso del medicamento debe suspenderse gradualmente (ver Precauciones: Riesgos de abstinencia brusca y abuso y dependencia de drogas: dependencia física y psicológica). Es más probable que ocurran reacciones paradójicas en niños y en ancianos.

### Riesgos de retiro abrupto

La retirada abrupta del clonazepam, particularmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento prolongado con dosis altas, puede precipitar el estado epiléptico. Por lo tanto, al interrumpir el clonazepam, la retirada gradual es esencial. Mientras que el clonazepam está siendo retirado gradualmente, la sustitución simultánea de otro anticonvulsivo puede ser indicada.

### Precaución en pacientes con insuficiencia renal

Los metabolitos del clonazepam son excretados por los riñones; Para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución en la administración del fármaco a pacientes con insuficiencia renal.

### Hipersalivación

El clonazepam puede producir un aumento en la salivación. Esto debe ser considerado antes de dar el medicamento a los pacientes que tienen dificultad para manejar las secreciones.

**Depresión respiratoria:** clonazepam puede causar depresión respiratoria y debe usarse con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea del sueño).

**Porfiria:** Clonazepam puede tener un efecto porfirigénico y debe usarse con cuidado en pacientes con porfiria.

### Información para pacientes:

Se debe entregar al paciente una Guía de medicamentos de Clonazepam cada vez que se administre Clonazepam, según lo exige la ley. Se debe indicar a los pacientes que tomen Clonazepam solo como se lo recetaron. Se recomienda a los médicos que discutan los siguientes problemas con los pacientes a quienes recetan Clonazepam:

**Riesgos por el uso concomitante con opioides:** Informe a los pacientes y cuidadores que pueden producirse efectos aditivos potencialmente fatales si Clonazepam se usa con opioides y no debe usar dichos medicamentos concomitantemente a menos que sea supervisado por un proveedor de atención médica (vea Advertencias: Riesgos por uso concomitante y Precauciones : Interacciones con la drogas).

**Cambios de dosis:** para garantizar el uso seguro y eficaz de las benzodiazepinas, se debe informar a los pacientes que, dado que las benzodiazepinas pueden producir dependencia psicológica y física, es aconsejable que consulten con su médico antes de aumentar la dosis o suspender bruscamente este medicamento.

**Interferencia con el rendimiento motor y cognitivo:** debido a que las benzodiazepinas tienen el potencial de alterar el juicio, el pensamiento o las habilidades motoras, se debe advertir a los pacientes sobre la operación de maquinaria peligrosa, incluidos los automóviles, hasta que estén razonablemente seguros de que la terapia con clonazepam no los afecta de manera adversa.

**Pensamiento y comportamiento suicida:** los pacientes, sus cuidadores y sus familias deben ser informados de que los FAE, incluido clonazepam, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas y deben ser informados de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión. Cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento, o la aparición de pensamientos suicidas, comportamiento o pensamientos sobre autolesión. Los comportamientos de

preocupación deben informarse de inmediato a los proveedores de atención médica.

**Embarazo:** se debe recomendar a las pacientes que notifiquen a su médico si quedan embarazadas o tienen la intención de quedar embarazadas durante el tratamiento con clonazepam (ver Precauciones).

**Lactancia:** se debe advertir a los pacientes que notifiquen a su médico si están amamantando o si desean amamantar durante la terapia.

**Medicamentos concomitantes:** se debe recomendar a los pacientes que informen a sus médicos si están tomando o planean tomar medicamentos recetados o de venta libre, ya que existe la posibilidad de interacciones.

**Alcohol:** se debe recomendar a los pacientes que eviten el alcohol mientras toman clonazepam.

## INTERACCIONES

**Efecto del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides:** El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a las acciones en diferentes sitios receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en los sitios de GABA<sub>A</sub>, y los opioides interactúan principalmente en los receptores *mu*. Cuando se combinan las benzodiazepinas y los opioides, existe el potencial de que las benzodiazepinas empeoren significativamente la depresión respiratoria relacionada con los opioides. Limite la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides, y siga de cerca a los pacientes para detectar la depresión respiratoria y la sedación.

**Efecto de Clonazepam en la farmacocinética de otros medicamentos:** Clonazepam no parece alterar la farmacocinética de carbamazepina o fenobarbital. Clonazepam tiene el potencial de influir en las concentraciones de fenitoína. Se recomienda el monitoreo de la concentración de fenitoína cuando clonazepam se coadministra con fenitoína. El efecto de clonazepam sobre el metabolismo de otros fármacos no se ha investigado.

**Efecto de otros fármacos sobre la farmacocinética de Clonazepam:** los informes de la literatura sugieren que la ranitidina, un agente que disminuye la acidez estomacal, no altera en gran medida la farmacocinética de clonazepam.

En un estudio en el que se administró el comprimido de desintegración oral de clonazepam de 2 mg con y sin propanetelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos en el tracto GI) a voluntarios sanos, el AUC de clonazepam fue 10% más bajo y la C<sub>max</sub> de clonazepam fue 20% más bajo cuando la tableta de desintegración oral se administró con propanetelina en comparación con cuando se administró sola.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la sertralina (inductor del CYP3A4 débil) y la fluoxetina (inhibidor de la CYP2D6), y el felbamato antiepiléptico (inhibidor de la CYP2C19 y el inductor del CYP3A4) no afectan la farmacocinética del clonazepam. Los inductores del citocromo P450, como la fenitoína, la carbamazepina, la lamotrigina y el fenobarbital, inducen el metabolismo del clonazepam, causando una disminución de aproximadamente el 38% en los niveles plasmáticos de clonazepam. Aunque no se han realizado estudios clínicos, debido a la participación de la familia del citocromo P-450 3A en el metabolismo de clonazepam, los inhibidores de este sistema enzimático, especialmente los agentes antimicóticos orales (p. Ej., Fluconazol), deben utilizarse con precaución en pacientes que reciben clonazepam porque Puede perjudicar el metabolismo de clonazepam, lo que conduce a concentraciones y efectos exagerados.

**Farmacodinámicas Interacciones:** La acción depresor del SNC de la clase de las benzodiazepinas de medicamentos pueden estar potenciada por alcohol, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos, agentes contra la ansiedad, las fenotiazinas, tioxanteno y clases de butirofenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepressivos tricíclicos y por otros fármacos anticonvulsivos..

## Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

### Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con clonazepam.

### Mutagénesis

Los datos actualmente disponibles no son suficientes para determinar el potencial genotóxico de clonazepam.

### Deterioro de la fertilidad

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el que se administró clonazepam por vía oral a ratas a 10 y 100 mg / kg / día, hubo una disminución en el número de embarazos y en el número de crías que sobrevivieron hasta el destete. La dosis más baja probada es aproximadamente 5 y 24 veces la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg / día para trastornos convulsivos y 4 mg / día para trastorno de pánico, respectivamente, sobre la base de área de superficie corporal (mg / m<sup>2</sup>).

**Embarazo:** No hay estudios adecuados y bien controlados de clonazepam en mujeres embarazadas. Los datos humanos disponibles sobre el riesgo de teratogenicidad no son concluyentes. No hay pruebas suficientes en humanos para evaluar el efecto de la exposición a las benzodiazepinas durante el embarazo en el desarrollo neurológico. La administración de benzodiazepinas inmediatamente antes o durante el parto puede resultar en un síndrome de hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria y dificultad para alimentarse. Además, los bebés nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas durante las últimas etapas del embarazo pueden desarrollar dependencia y, posteriormente, abstinencia, durante el período posnatal.

En tres estudios en los que se administró clonazepam por vía oral a conejos embarazadas a dosis de 0,2, 1, 5 o 10 mg / kg / día durante el período de organogénesis, un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, párpado abierto, esternebra fusionada y extremidades) defectos) se observó en todas las dosis, en una incidencia baja no relacionada con la dosis. La dosis más baja probada es menor que la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 20 mg / día para los trastornos convulsivos y similar a la MRHD de 4 mg / día para el trastorno de pánico, en una base de mg / m<sup>2</sup>. Las reducciones en la ganancia de peso materno ocurrieron a dosis de 5 mg / kg / día o más y la reducción en el crecimiento embriofetal ocurrió en un estudio a una dosis de 10 mg / kg / día.

No se observaron efectos adversos maternos o embriofetales en ratones o ratas después de la administración oral de clonazepam durante la organogénesis de dosis de hasta 15 o 40 mg / kg / día, respectivamente (4 y 20 veces la MRHD de 20 mg / día para trastornos convulsivos y 20 y 100 veces la MRHD de 4 mg / día para el trastorno de pánico, respectivamente, sobre una base de mg / m<sup>2</sup>).

Los datos de otras benzodiazepinas sugieren la posibilidad de efectos adversos sobre el desarrollo (efectos a largo plazo en la función neuroconductual e inmunológica) en animales después de la exposición prenatal a las benzodiazepinas.

**Trabajo de parto y parto:** el efecto de clonazepam sobre el trabajo de parto y el parto en humanos no se ha estudiado específicamente; sin embargo, se han notificado complicaciones perinatales en niños nacidos de madres que habían estado recibiendo benzodiazepinas al final del embarazo, incluidos los hallazgos que sugieren un exceso de exposición a la benzodiazepina o fenómenos de abstinencia (ver Precauciones).

**Lactancia:** Se desconocen los efectos de clonazepam en el lactante amamantado y en la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de clonazepam de la madre y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante amamantado por clonazepam o por la afección materna subyacente.

**Uso pediátrico:** debido a la posibilidad de que los efectos adversos en el desarrollo físico o mental puedan manifestarse solo después de muchos años, es importante considerar el riesgo a largo plazo del uso a largo plazo de clonazepam en pacientes pediátricos tratados por trastorno convulsivo (ver Indicaciones y uso y dosificación y administración).

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con trastorno de pánico menores de 18 años.

**Uso geriátrico:** los estudios clínicos de clonazepam no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y jóvenes. En general, la selección de dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente a partir del límite inferior del rango de dosificación, lo



que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de la enfermedad concomitante u otra terapia farmacológica.

Debido a que el clonazepam sufre un metabolismo hepático, es posible que la enfermedad hepática afecte la eliminación del clonazepam. Los metabolitos de clonazepam son excretados por los riñones; para evitar su exceso de acumulación, se debe tener precaución en la administración del medicamento a los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que los pacientes ancianos tienen más probabilidades de tener una función hepática y / o renal disminuida, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil evaluar la función hepática y / o renal en el momento de la selección de la dosis. Los medicamentos sedantes pueden causar confusión y sedación excesiva en los ancianos; Los pacientes ancianos generalmente deben iniciarse con dosis bajas de clonazepam y observarse de cerca.

## REACCIONES ADVERSAS

Las experiencias adversas de clonazepam se proporcionan por separado para pacientes con trastornos convulsivos y con trastorno de pánico.

**Trastorno convulsivo:** los efectos secundarios más frecuentes de clonazepam son referibles a la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de las convulsiones ha demostrado que se ha producido somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos pueden disminuir con el tiempo; Se han observado problemas de comportamiento en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, enumerados por sistema, incluidos los identificados durante el uso posterior a la aprobación de clonazepam son:

**Cardiovascular:** palpitaciones

**Dermatológico:** pérdida de cabello, hirsutismo, erupción cutánea, tobillo y edema facial.

**Gastrointestinal:** anorexia, lengua recubierta, estreñimiento, diarrea, boca seca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, náuseas, dolor de encías

**Genitourinario:** disuria, enuresis, nicturia, retención urinaria.

**Hematopoyético:** anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

**Hepática:** hepatomegalia, elevaciones transitorias de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina.

**Musculo-esquelético:** debilidad muscular, dolores

**Varios:** deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, pérdida o ganancia de peso

**Neurológico:** movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadococinesia, apariencia de "ojos vidriosos", dolor de cabeza, hemiparesia, hipotonía, nistagmo, depresión respiratoria, dificultad para hablar, temblor, vértigo

**Psiquiatría:** confusión, depresión, amnesia, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (es más probable que los efectos en el comportamiento se produzcan en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos).

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: irritabilidad, agresión, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones.

**Respiratorio:** congestión torácica, rinorrea, dificultad para respirar, hipersecreción en las vías respiratorias superiores.

**Trastorno de pánico:** los eventos adversos durante la exposición a clonazepam se obtuvieron por informe espontáneo y se registraron por investigadores clínicos utilizando una terminología de su propia elección. En consecuencia, no es posible proporcionar una estimación significativa de la proporción de individuos que experimentan eventos adversos sin primero agrupar tipos de eventos similares en un número menor de categorías de eventos estandarizados. En las tablas y tabulaciones que siguen, la terminología del diccionario CIGY se ha utilizado para clasificar los eventos adversos informados, excepto en ciertos casos en los que los términos redundantes se colapsaron en términos más significativos, como se indica a continuación.

Las frecuencias indicadas de eventos adversos representan la proporción de individuos que experimentaron, al menos una vez, un evento adverso emergente de tratamiento del tipo listado. Un evento se consideró emergente de tratamiento si se produjo por primera vez o empeoró durante la terapia después de la evaluación inicial.

## Hallazgos adversos observados en ensayos a corto plazo controlados con placebo:

### Eventos adversos asociados con la interrupción del tratamiento:

En general, la incidencia de interrupción debido a eventos adversos fue del 17% en clonazepam en comparación con el 9% para el placebo en los datos combinados de dos ensayos de 6 a 9 semanas.

Los eventos más comunes ( $\geq 1\%$ ) asociados con la interrupción y una tasa de abandono el doble de clonazepam o superior a la de placebo incluyeron los siguientes:

## Ver cuadro anexo 2.

### Eventos adversos que ocurren con una incidencia del 1% o más entre los pacientes tratados con Clonazepam:

La siguiente Tabla enumera la incidencia, redondeada al porcentaje más cercano, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante la terapia aguda del trastorno de pánico en un grupo de dos ensayos de 6 a 9 semanas. Los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con clonazepam (dosis de 0.5 a 4 mg / día) y para los cuales la incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo están incluidos.

El prescriptor debe ser consciente de que las cifras de la Tabla no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos secundarios en el curso de la práctica médica habitual, donde las características del paciente y otros factores difieren de los que prevalecieron en los ensayos clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden compararse con las cifras obtenidas de otras investigaciones clínicas que involucran diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, las cifras citadas sí proporcionan al médico que prescribe cierta base para estimar la contribución relativa de los factores farmacológicos y no farmacológicos a la incidencia de efectos secundarios en la población estudiada.

## Ver cuadro anexo 3.

### Eventos adversos comúnmente observados:

## Ver cuadro anexo 4.

### Tratamiento-síntomas depresivos emergentes:

En el grupo de dos ensayos controlados con placebo a corto plazo, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron en el 7% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin un patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos ensayos, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido "depresión" se informaron que llevaron a la interrupción en el 4% de los pacientes tratados con clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Si bien estos hallazgos son notables, los datos de la Escala de calificación de la depresión de Hamilton (HAM-D) recopilados en estos ensayos revelaron una disminución mayor en las puntuaciones de HAM-D en el grupo de clonazepam que en el grupo de placebo, lo que sugiere que los pacientes tratados con clonazepam no experimentaron un empeoramiento o aparición de síntomas clínicos de depresión.

### Otros eventos adversos observados durante la evaluación previa a la comercialización de Clonazepam en el trastorno de pánico:

A continuación se incluye una lista de los términos CIGY modificados que reflejan eventos adversos emergentes del tratamiento informados por pacientes tratados con clonazepam en dosis múltiples durante los ensayos clínicos. Se incluyen todos los eventos informados, excepto los que ya se enumeran en la Tabla 3 o en otra parte en el etiquetado, aquellos eventos para los cuales la causa del medicamento fue remota, los términos de los eventos que fueron tan generales como no informativos, y los eventos informados solo una vez y que no tuvieron una probabilidad sustancial de ser agudamente mortal. Es importante enfatizar que, aunque los eventos ocurrieron durante el tratamiento con clonazepam, no fueron necesariamente causados por este. Los eventos se clasifican según el sistema del cuerpo y se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, lo que se define como que ocurre en 1/100 a 1/1000 pacientes.

**Cuerpo en conjunto:** aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema del tobillo, pie edema, edema periorbital, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada

**Trastornos cardiovasculares:** dolor torácico, hipotensión postural.

**Trastornos del sistema nervioso central y periférico:** migraña, parestesia, embriaguez, sensación de enuresis, parestesia, temblor, quemazón de la piel, caídas, plenitud de la cabeza, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua gruesa, espasmos

**Trastornos del sistema gastrointestinal:** malestar abdominal, inflamación gastrointestinal, malestar estomacal, dolor de muelas,

flatulencia, pirosis, aumento de saliva, trastorno dental, movimientos intestinales frecuentes, dolor pélvico, dispepsia, hemorroides

*Audición y trastornos vestibulares:* vértigo, otitis, dolor de oído, mareo por movimiento.

*Frecuencia cardíaca y trastornos del ritmo:* palpitaciones

*Trastornos metabólicos y nutricionales:* sed, gota

*Trastornos del sistema musculoesquelético:* dolor de espalda, fractura traumática, esguinces y distensiones, dolor de pierna, dolor en la nuca, calambres musculares, calambres pierna, dolor en el tobillo, dolor en el hombro, tendinitis, artralgia, hipertonía, lumbago, dolor en los pies, dolor en la mandíbula, dolor en la rodilla, hinchazón de la rodilla

*Plaquetas, hemorragias y trastornos de la coagulación:* hemorragia dérmica

*Trastornos psiquiátricos:* insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, soñar en exceso, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, reacciones disminuidas, agresión, apatía, alteración de la atención, excitación, enojo, hambre anormal, ilusión, pesadillas, trastornos del sueño, ideación suicida, bostezos

*Trastornos reproductivos, mujeres:* dolor en los senos, irregularidad menstrual

*Trastornos reproductivos masculinos:* disminución de la eyaculación  
*Trastornos del mecanismo de resistencia:* infección micótica, infección viral, infección estreptococo, infección por herpes simple, mononucleosis infecciosa, moniliasis

*Trastornos del sistema respiratorio:* estornudos excesivos, ataque asmático, disnea, hemorragia nasal, neumonía, pleuritis

*Trastornos de la piel y apéndices:* acné, alopecia, xeroderma, dermatitis por contacto, enrojecimiento, prurito, reacción pustulosa, quemaduras de la piel, trastornos de la piel

*Trastornos de los Sentidos especiales, Otros:* pérdida del gusto.

*Trastornos del sistema urinario:* disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, vejiga disfunción, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina

*Trastornos vasculares (extracardíacos):* tromboflebitis en la pierna

*Trastornos de la visión:* irritación ocular, trastornos visuales, diplopía, contracciones oculares, orzuelos, visuales defecto de campo, xeroftalmia

## ABUSO DE DROGAS Y DEPENDENCIA

**Clase de sustancia controlada:** Clonazepam es una sustancia controlada de la Lista IV.

**Dependencia física y psicológica:** los síntomas de abstinencia, similares en carácter a los observados con barbitúricos y alcohol (por ejemplo, convulsiones, psicosis, alucinaciones, trastornos del comportamiento, cambios de humor, temblores, abdominales y calambres musculares) se han producido después de la interrupción brusca del clonazepam. Los síntomas de abstinencia más graves generalmente se han limitado a aquellos pacientes que recibieron dosis excesivas durante un período prolongado de tiempo. Se han informado síntomas de abstinencia generalmente más leves (p. Ej., Disforia e insomnio) después de la interrupción brusca de las benzodiazepinas que se toman continuamente a niveles terapéuticos durante varios meses. En consecuencia, después de una terapia prolongada, generalmente se debe evitar la interrupción brusca y seguir un programa de reducción gradual de la dosis (ver Dosis y vía de administración). Los individuos propensos a la adicción (como drogadictos o alcohólicos) deben estar bajo una cuidadosa vigilancia cuando reciben clonazepam u otros agentes psicotrópicos debido a la predisposición de tales pacientes a la habituación y la dependencia.

Tras el tratamiento a corto plazo de pacientes con trastorno de pánico en los Estudios 1 y 2 (ver Farmacología Clínica: Ensayos clínicos), los pacientes fueron retirados gradualmente durante un período de 7 semanas de titulación descendente (discontinuación). En general, el período de interrupción se asoció con una buena tolerabilidad y un deterioro clínico muy modesto, sin evidencia de un fenómeno de rebote significativo. Sin embargo, no hay datos suficientes de estudios de clonazepam a largo plazo adecuados y bien controlados en pacientes con trastorno de pánico para estimar con precisión los

riesgos de los síntomas de abstinencia y la dependencia que pueden estar asociados con dicho uso.

## SOBREDOSIS

**Experiencia humana:** los síntomas de la sobredosis de clonazepam, como los producidos por otros depresores del SNC, incluyen somnolencia, confusión, coma y disminución de los reflejos.

**Manejo de sobredosis:** el tratamiento incluye monitoreo de la respiración, el pulso y la presión arterial, medidas de apoyo generales y lavado gástrico inmediato. Se deben administrar líquidos intravenosos y se debe mantener una vía aérea adecuada. La hipotensión puede combatirse con el uso de levarterenol o metaraminol. La diálisis no tiene ningún valor conocido.

Flumazenil, un antagonista específico del receptor de benzodiazepinas, está indicado para la reversión total o parcial de los efectos sedantes de las benzodiazepinas y se puede usar en situaciones en las que se conoce o sospecha una sobredosis con una benzodiazepina. Antes de la administración de flumazenil, se deben instituir las medidas necesarias para asegurar las vías respiratorias, la ventilación y el acceso por vía intravenosa. Flumazenil está pensado como un complemento, no como un sustituto para el manejo adecuado de la sobredosis de benzodiazepina. Los pacientes tratados con flumazenil deben ser monitoreados para determinar si tienen resedación, depresión respiratoria y otros efectos de benzodiazepinas residuales durante un período apropiado después del tratamiento. El prescriptor debe ser consciente de un riesgo de convulsiones en asociación con el tratamiento con flumazenil, particularmente en usuarios de benzodiazepinas a largo plazo y en sobredosis de antidepresivos cíclicos. Se debe consultar el prospecto completo del paquete de flumazenil, que incluye Contraindicaciones, advertencias y precauciones, antes de utilizarlo.

**Flumazenil no está indicado en pacientes con epilepsia que hayan sido tratados con benzodiazepinas. El antagonismo del efecto de la benzodiazepina en estos pacientes puede provocar convulsiones.**

Las secuelas graves son raras, a menos que se hayan tomado otras drogas o alcohol concomitantemente.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades Farmacodinámica

El mecanismo exacto por el cual el clonazepam ejerce sus efectos anticonvulsivos y antipánico es desconocido, aunque se cree que está relacionado con su capacidad para potenciar la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibidor del sistema nervioso central.

### Propiedades Farmacocinética

Clonazepam se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de clonazepam es aproximadamente el 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas de clonazepam se alcanzan entre 1 y 4 horas después de la administración oral. El clonazepam está aproximadamente un 85% unido a las proteínas plasmáticas.

El clonazepam es altamente metabolizado, con menos del 2% de clonazepam inalterado se excreta en la orina.

La biotransformación se produce principalmente por reducción del grupo 7-nitro al derivado 4-amino. Este derivado puede ser acetilado, hidroxilado y glucuronificado. El citocromo P-450, incluido el CYP3A, puede desempeñar un papel importante en la reducción y oxidación del clonazepam. La semivida de eliminación del clonazepam es típicamente de 30 a 40 horas. La farmacocinética de clonazepam es independiente de la dosis en todo el rango de dosificación. No hay evidencia de que el clonazepam induzca su propio metabolismo o el de otras drogas en seres humanos.

### Farmacocinética en subpoblaciones demográficas y en estados de enfermedad

No se han realizado estudios controlados que examinen la influencia del género y la edad en la farmacocinética del clonazepam ni se hayan estudiado los efectos de la enfermedad renal o hepática en la farmacocinética del clonazepam. Debido a que el clonazepam experimenta metabolismo hepático, es posible que la enfermedad del hígado perjudique la eliminación del clonazepam. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar clonazepam a estos pacientes

En niños, se informaron valores de eliminación de  $0,42 \pm 0,32$  ml / min / kg (edades 2 a 18 años) y  $0,88 \pm 0,4$  ml / min / kg (edades 7 a 12 años); Estos valores disminuyeron con el aumento de peso corporal. La dieta cetogénica en niños no afecta las concentraciones de clonazepam..

## Ensayos clínicos

**Trastorno de pánico:** La eficacia de clonazepam en el tratamiento del trastorno de pánico se demostró en dos estudios doble ciego, controlados con placebo de pacientes ambulatorios adultos que tenían un diagnóstico primario de trastorno de pánico (DSM-III-R) con o sin agorafobia. En estos estudios, se demostró que el clonazepam es significativamente más eficaz que el placebo en el tratamiento del trastorno de pánico en el cambio desde la línea de base en la frecuencia del ataque de pánico, la escala de severidad de la enfermedad y la puntuación global clínica.

El estudio 1 fue un estudio de dosis fija de 9 semanas con dosis de clonazepam de 0,5, 1, 2, 3 ó 4 mg / día o placebo. Este estudio se llevó a cabo en cuatro fases: 1 semana de inicio de tratamiento, una titulación ascendente de 3 semanas, una dosis fija de 6 semanas y una fase de interrupción de 7 semanas. Una diferencia significativa con respecto al placebo se observó consistentemente sólo para el grupo de 1 mg / día. La diferencia entre el grupo de dosis de 1 mg y el placebo en la reducción de la línea base en el número de ataques de pánico completo fue de aproximadamente 1 ataque de pánico por semana. En el punto final, el 74% de los pacientes que recibieron clonazepam 1 mg / día fueron libres de ataques de pánico completo, en comparación con el 56% de los pacientes tratados con placebo.

El Estudio 2 fue un estudio de dosis flexible de 6 semanas que incluyó clonazepam en un rango de dosis de 0,5 a 4 mg / día o placebo. Este estudio se realizó en tres fases: una toma de placebo de 1 semana, una dosis óptima de 6 semanas y una fase de interrupción de 6 semanas. La dosis media de clonazepam durante el período óptimo de dosificación fue de 2,3 mg / día. La diferencia entre el clonazepam y el placebo en la reducción de la línea base en el número de ataques de pánico completo fue de aproximadamente 1 ataque de pánico por semana. En el punto final, el 62% de los pacientes que recibieron clonazepam estaban libres de ataques de pánico completo, en comparación con el 37% de los pacientes tratados con placebo. Los

análisis de subgrupos no indicaron que hubiera diferencias en los resultados del tratamiento en función de la raza o el género.

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Mantener el producto en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

## LISTA DE EXCIPIENTES

**RIVOPAX® 0,5 mg Tableta recubierta:** Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH 102, almidón de maíz, povidona K-30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, alcohol etílico 96%, propilenglicol, hipromelosa, dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 6000, color rojo FD&C N° 3 (CI 45430), color amarillo FD&C N° 6 (CI 15985).

**RIVOPAX® 2 mg Tableta recubierta:** Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina PH 102, almidón de maíz, povidona K-30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, talco, alcohol etílico 96%, propilenglicol, hipromelosa, dióxido de titanio (CI 77891), polietilenglicol 6000.

## VIDA ÚTIL

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase mediato o inmediato. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

## FECHA DE REVISIÓN

Abril 2019

## Laboratorios Siegfried S.A.C.

Telf.: (511) 622 2050  
www.siegfried.com.pe  
info.peru@siegfried.com.pe  
Lima - Perú



## Anexo 1.

### Riesgo por indicación de medicamentos antiepilépticos en el análisis agrupado

Indicación	Pacientes Placebo con eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes farmacológicos con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con fármacos / incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con fármacos adicionales con eventos por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

## Anexo 2.

Tabla - Eventos adversos más comunes ( $\geq 1\%$ ) asociados con la interrupción del tratamiento

Evento adverso	Clonazepam (N=574)	Placebo (N=294)
Somnolencia	7%	1%
Depresión	4%	1%
Mareos	1%	<1%
Nerviosismo	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Reducción de la habilidad intelectual	1%	0%

## Anexo 3.

### Incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento en ensayos clínicos controlados con placebo de 6 a 9 semanas\*

Dosis diaria máxima de Clonazepam							
Evento adverso por Sistemas	<1mg n=96 %	1-<2mg n=129 %	2-<3mg n=113 %	$\geq 3$ mg n=235 %	Todos los grupos de Clonazepam n=574 %	Placebo n=294 %	
<b>Sistema nervioso central y periférico</b>							
Somnolencia**	26	35	50	36	37	10	
Mareos	5	5	12	8	8	4	
Coordinación anormal**	1	2	7	9	6	0	
Ataxia**	2	1	8	8	5	0	
Disartria**	0	0	4	3	2	0	
<b>Psiquiátricos</b>							
Depresión	7	6	8	8	7	1	
Alteración de la memoria	2	5	2	5	4	2	
Nerviosismo	1	4	3	4	3	2	
Reducción de la habilidad intelectual	0	2	4	3	2	0	
Incapacidad emocional	0	1	2	2	1	1	
Disminución del libido	0	1	3	1	1	0	
Confusión	0	2	2	1	1	0	
<b>Sistema Respiratorio</b>							
Tracto respiratorio superior	10	10	7	6	8	4	
<b>Infección**</b>							
Sinusitis	4	2	8	4	4	3	
Rinitis	3	2	4	2	2	1	
Tos	2	2	4	0	2	0	
Faringitis	1	1	3	2	2	1	
Bronquitis	1	0	2	2	1	1	

<b>Sistema Gastrointestinal</b>						
Constipación	0	1	5	3	2	2
Disminución del apetito	1	1	0	3	1	1
Dolor abdominal	2	2	2	0	1	1
<b>Cuerpo como un todo</b>						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
<b>Musculoquelético</b>						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
<b>Trastornos de mecanismo de defensa</b>						
Influenza	3	2	5	5	4	3
<b>Sistema urinario</b>						
Frecuencia al miccionar	1	2	2	1	1	0
Infección del tracto urinario**	0	0	2	2	1	0
<b>Trastornos de la visión</b>						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
<b>Trastornos reproductivos***</b>						
Mujeres						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Hombres						
Eyacuación retrasada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

\*Eventos informados por al menos el 1% de los pacientes tratados con clonazepam y para los cuales la incidencia fue mayor que para el placebo.

\*\* Indica que el valor de p para la prueba de tendencia de dosis (Cochran-Mantel-Haenszel) para la incidencia de eventos adversos fue  $\leq 0.10$ .

\*\*\* Los denominadores de eventos en sistemas específicos de género son: n = 240 (clonazepam), 102 (placebo) para hombres y 334 (clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

#### Anexo 4.

**Tabla - Incidencia de los eventos adversos más comúnmente observados \* en la terapia aguda en un grupo de ensayos de 6 a 9 semanas**

<b>Evento adverso</b>	<b>Clonazepam (N=574)</b>	<b>Placebo (N=294)</b>
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Coordinación anormal	6%	0%
Ataxia	5%	0%

\* Eventos emergentes de tratamiento para los cuales la incidencia en los pacientes con clonazepam fue  $\geq 5\%$  y al menos el doble que en los pacientes con placebo.