

DIRECCIÓN DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

AREA DE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento Solicitado	Clonazepam 2mg tabletas
Institución:	Hospital Nacional Hermilio Valdizán
Condición(es) clínica(s) asociada(s):	Trastorno de Pánico
Alternativas del PNME 2002:	Clonazepam 0.5mg tabletas
Motivo por el cual fue solicitado:	Disminución significativa del costo, con el uso de una alternativa, terapéuticamente aceptable, de una diferente concentración y/o forma farmacéutica a las consideradas en el PNME.

Otros datos de la Solicitud:

Bimestre	Casos estimados:	Cantidad solicitada	Cantidad adquirida
Abr-May-Jun 2004	170	30.600	55.000
Jul- Ago 2004	170	30.600	36.000
Set -Oct 2004	170	30.600	15.600
Nov-Dic 2004	170	30.600	46.800
Ene-Feb 2005	170	30.600	31.200
Mar- Abr 2005	170	30.600	33.600
May-Jun 2005	170	30.600	43.200
Jul -Ago 2005	170	30.600	19.500
TOTAL	1360	244800	280900

INFORME TÉCNICO Nº 06 – 2006

Clonazepam 2mg tabletas en Trastorno de Pánico

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME:	Clomipramina clorhidrato 10mg tabletas Clomipramina clorhidrato 25mg tabletas
ATC/DCI:	N03AE01 CLONAZEPAM
DDD:	8mg/día VO por paciente
Grupo Terapéutico OMS:	5. Anticonvulsivos/Antiepilépticos
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Febrero 2006
Condición(es) clínicas evaluadas:	Trastorno de Pánico

INTRODUCCION

- Clonazepam es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (revisada en marzo del 2005) (1). Clonazepam se encontraba en la 13^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (revisada en abril del 2003) en la lista complementaria de Anticonvulsivantes/Antiepilépticos (14).
- Durante la reunión del Comité de Expertos de la OMS en el año 2003, el comité recomendó que se haga una revisión del Clonazepam para su posible retiro de la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (12). Por lo que el International Society of Drug Bulletins (ISDB) realizó una revisión detallada del Clonazepam (13), recomendando que Clonazepam todavía tiene un lugar como droga de segunda línea para el tratamiento de convulsiones mioclónicas refractarias y debe continuar dentro de la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS, sin embargo para otros tipos de epilepsia se encuentran alternativas más convenientes disponibles en la Lista Modelo de la OMS.
- El comité observó que hay una insuficiente evidencia para apoyar la eficacia del Clonazepam en el tratamiento de la epilepsia mioclónica. La revisión de ISDB indicó que el valproato es la primera opción. El Comité de Expertos recomendó que el

"Año de la Consolidación democrática"

Clonazepam sea eliminado de la Lista Modelo de la OMS (14^o edición) debido a la carencia de evidencia de mayor eficacia o seguridad comparada con el valproato.

- Clonazepam se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales Vigente en la presentación de tableta oral de 0.5mg, en el Grupo terapéutico: 5. Antiepilépticos/Anticonvulsivantes (2).
- Clonazepam no se encuentra autorizado para su uso en el Grupo terapéutico: 24 Psicofármacos: 24.4 Medicamentos usados en desordenes obsesivo-compulsivo y ataques de pánico, la alternativa en el Petitorio es clomipramina clorhidrato.
- En el Perú, Clonazepam se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas de 0.25mg, 0.5mg, 1mg, 2mg, 2.5mg de uso por vía oral y se encuentra disponible con 33 Registros Sanitarios vigentes a noviembre del presente año (3).
- No existen productos registrados de Clomipamina clorhidrato de 10mg en el Perú, pero si se tienen 8 productos con registro sanitario vigente de Clomipramina clorhidrato de 25mg (3).

Medicamento			Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:			
Clonazepam	2mg	Tableta oral	13 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :			
Clomipramina	25mg	Tableta oral	8 R. S.
Clomipramina	10mg	Tableta oral	0 R. S.

FARMACOLOGIA

- Clonazepam, es una 5 (2-chlorophenyl)-1, 3-dihydro-7-nitro-2H-1, 4-benzodiazepin-2-ona, derivado de las benzodiazepinas, ansiolítico y anticonvulsivante, pertenece al grupo de la benzodiazepinas de acción corta a intermedia, con una vida media de 18-50 horas, el grado de unión a proteínas es alto (85%), el tiempo que alcanza la concentración máxima en plasma después de la administración oral es de 1-2 horas, se elimina por vía renal y menos del 2% se excreta en forma inalterada (4,6), con una biodisponibilidad del 98 % y su absorción es completa en tracto gastrointestinal, su metabolismo es vía hepática, su principal metabolito es 7-aminoclonazepam, el cual probablemente tiene una pequeña actividad antiepiléptica(5).

"Año de la Consolidación democrática"

- El mecanismo de acción del Clonazepam se cree que está relacionado con su capacidad de estimular la actividad del ácido gama aminobutírico (GABA), el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central.
- La FDA aprueba su uso en adultos para Ataque de pánico: la dosis recomendada inicial es 0,25 miligramos dos veces al día. La dosis para la mayoría de los pacientes es 1 mg/día. La dosis se puede aumentar después de 3 días. Se observó que dosis más altas eran menos eficaces, sin embargo, algunos individuos pueden beneficiar con dosis hasta de máximo de 4 mg/día. Se discontinúa gradualmente el tratamiento disminuyendo la dosis por 0,125mg dos veces al día, cada 3 días. (5,6)

SEGURIDAD

- Clonazepam esta contraindicado en depresión respiratoria, en insuficiencia pulmonar aguda y en miastenia gravis; las precauciones a tener en cuenta son: enfermedad respiratoria, alteración hepática, alteración renal, pacientes de edad avanzada y debilitados, gestación, durante la lactancia y porfiria. Puede afectar la capacidad de realizar tareas especializadas, por ejemplo manejar maquinaria peligrosa, conducir; potencia los efectos del alcohol(7)
- Clonazepam es un fármaco sujeto a vigilancia internacional por parte de la Convención de Sustancias Psicotrópicas (1971) (7)
- Clonazepam es un medicamento considerado por la FDA como un medicamento de categoría D (estudios en humanos muestran evidencia que tiene efectos teratogénicos en el feto). Clonazepam atraviesa la barrera placentaria. La teratogenicidad con Clonazepam no ha sido confirmada, sin embargo otras benzodiazepinas han demostrado su potencial teratogenicidad. La administración durante la lactancia materna puede ocasionar somnolencia en el neonato (5)
- Los efectos adversos mas frecuentes son los relacionados a depresión del sistema nervioso central como somnolencia que ocurre hasta en el 50% de pacientes, ataxia en el 30%, letargia, agresividad paradójica, irritación y trastornos mentales; raramente trastornos hematológicos, anomalías de la función hepática, salivación excesiva (5,6)

EFICACIA CLINICA

- El tratamiento farmacológico juega un rol importante en el tratamiento del Trastorno de Pánico, cuyo objetivo terapéutico es la eliminación de los ataques de pánico. Existen 4 clases de medicamentos que tienen similar eficacia: los antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs), benzodiazepinas y los inhibidores de la monoaminoxidasa. Sin embargo, las benzodiazepinas son los medicamentos mas prescritos para el trastorno de pánico en Estados Unidos, el

"Año de la Consolidación democrática"

alprazolam y Clonazepam son las únicas benzodiazepinas aprobadas por la FDA para el tratamiento de Trastorno de pánico (17).

- En un estudio multicéntrico donde se evaluó la eficacia, seguridad y suspensión del Clonazepam en el tratamiento del Trastorno de Pánico comparado con placebo, se incluyeron 413 pacientes, los cuales fueron randomizados en seis grupos: para recibir el placebo y las 5 dosis de Clonazepam (0.5mg, 1mg, 2mg, 3mg y 4mg). El estudio consistió en 4 periodos de tiempo: la primera semana fue destinada a la randomización, las siguientes 3 semanas se realizó un escalamiento de dosis con un incremento de dosis de 0.5mg/día, hasta llegar a 4mg/día, seguidamente durante las 6 semanas después se mantuvieron las dosis y finalmente el ultimo periodo duro 7 semanas de discontinuación del Clonazepam, el cual consistió en la disminución de las dosis de Clonazepam de 0.25mg cada tres días hasta alcanzar una dosis de 0.25mg/día la que fue mantenida por 6 días hasta que fue definitivamente suspendido. Las conclusiones de este estudio fueron que la dosis de 1 a 2mg/día de Clonazepam maximiza los beneficios terapéuticos mientras minimiza los riesgos. Además confirma la buena tolerabilidad del Clonazepam y establece la seguridad del esquema de suspensión basado en la disminución de 0.25mg cada 3 días (16).
- En otro ensayo clínico multicéntrico, doble ciego se evaluó la eficacia y seguridad de dosis optimas de Clonazepam para el tratamiento del Trastorno de Pánico y se evaluó la tolerabilidad de un esquema de suspensión gradual. La dosis diaria varia entre 0,25 mg a 4 mg administrados en dos dosis, la duración de tratamiento fue de 6 semanas, seguidas de 7 semanas de suspensión gradual de Clonazepam. En este ensayo se concluyó que el Clonazepam fue efectivo y seguro en el tratamiento de corto plazo del Trastorno de Pánico (18).
- Lugar en la terapia: Clonazepam es eficaz para el tratamiento del Ataque de pánico con o sin agorafobia, su uso en esta condición clínica por mayor de 9 semanas no se ha evaluado (6).
- La eficacia de los antidepresivos tricíclicos (clomipramina clorhidrato) en el tratamiento del Trastorno de Pánico se ha demostrado en ensayos clínicos controlados con placebo. Sin embargo su uso se asocia a un retraso en el inicio de la acción terapéutica y a los efectos adversos, particularmente los efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática, cambios en el ritmo cardiaco, nerviosismo, cansancio, síndrome parkinsoniano y deterioro en la función sexual (19,20).

COSTOS DEL CLONAZEPAM

Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de Clonazepam se tiene que:

- Coste Tratamiento/día en pacientes adultos para el Trastorno de Pánico:

	CLONAZEPAM		CLOMIPRAMINA CLORHIODRATO		Diferencia S/.	
	Tableta 2mg		Tableta 25mg			
Costo/tableta	S/. 0,11		S/. 0,99			
Dosis Diaria	1 a 4mg		25 a 75mg			
Costo/día S/.	0,06	0,22	0,99	2,97	0,93	2,75
Costo/día total 1020 pacientes atendidos en 1 año S/.	61	224	1.010	3.029	949	2.805

III. CONCLUSIONES

- Clonazepam es un medicamento que se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, en la presentación de 0.5mg en el grupo terapéutico: 5. Anticonvulsivos/Antiepilépticos, con 13 Registros Sanitarios vigentes. La presentación de 2mg no se encuentra considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales y cuenta con 13 Registros Sanitarios vigentes.
- La clomipramina clorhidrato en tabletas de 10mg y de 25mg es el medicamento que se encuentra en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del 2005 indicado para el tratamiento de Trastorno de Pánico; a la fecha no se encuentra disponible la Clomipramina clorhidrato en la presentación de tabletas de 10mg y la de 25mg cuenta con 8 productos registrados en la Base de datos del PERUDIS.
- Considerando que el Hospital Nacional Hermilio Valdizán (HNHV) es un centro especializado, donde se atienden con frecuencia este tipo de patologías, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Clonazepam 2mg tableta**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Hermilio Valdizán se encuentra justificada para el tratamiento del Trastorno de Pánico, en las condiciones en que clomipramina clorhidrato se encuentre contraindicada y si se diera el caso que el costo paciente/día según los precios de adquisición de Clonazepam de 2mg por el Hospital sea menor que la clomipramina clorhidrato de 25mg.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization 2003. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005. BENZODIAZEPINES (SYSTEMIC).
5. MARTINDALE - The Complete Drug Reference. Clonazepam. Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
6. Drugdex Evaluations. Clonazepam. Micromedex. Accesado Noviembre 2005.
7. Formulario Modelo de la OMS 2004. Sección 5: Anticonvulsivos/antiepilépticos/Tratamiento de la epilepsia.
8. Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado. SEACE. Accesado 28 de Noviembre 2005 en <http://www.consucode.gob.pe>. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL HONORIO DELGADO-HIDEYO NOGUCHI (). LP.1-2005/CE-IESM"HD-HN" (convocatoria : 1)
9. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
10. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
11. Expediente N° 73270-2005, presentado por el HNHV 2005 a la DIGEMID con oficio N° 4903-2005-DG/DEMID N° 663-DISA IV LE.
12. The WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva from 7 to 11 March 2005. Expert Committee Report 2005, unedited version. Unedited version 27 June 2005Final. http://mednet2.who.int/sourcesprices/14Expcom_ReportFinal-unedited_040705.pdf. (Acceso en Octubre del 2005).
13. ISDB WHO Single Medicines Review. Clonazepam. Helen Barnett, Drug and Therapeutics Bulletin, UK (October 2004).
14. Essential Medicines. WHO Model List (revised April 2003) 13th edition. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/a80290.pdf>.
15. British National Formulary. BNF No. 50 (SEPTEMBER 2005). <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/3617.htm>. Clonazepam. (Acceso en Noviembre del 2005).
16. Ham P, Waters D. Treatment of Panic Disorder. American Family Physician 2005;71:733-739.
17. Rosenbaum JF, Moroz G. Clonazepam in the treatment of Panic Disorder With or Without Agoraphobia: A Dose-Response Study of Efficacy, Safety and Discontinuance. J Clin Psychiatry 1997;17:390-400
18. Moroz G, Rosenbaum JF. Efficacy, Safety and Gradual Discontinuation of Clonazepam in Panic Disorder: A placebo-Controlled, Multicenter Study Using Optimized Dosages. J Clin Psychiatry 1999;60:604-612.
19. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005. ANTIDEPRESSANTS, TRICYCLIC (SYSTEMIC).
20. Drugdex Evaluations. Clomipramine. Micromedex. Accesado Febrero 2006.

Lima, 06 de Marzo del 2006

SVL/RRS/rrs