



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos**

INFORME TECNICO 030-2005

CLONAZEPAM 2 mg TABLETAS

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante	:	Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN)
Medicamento Solicitado	:	Clonazepam 2 mg tabletas
Alternativas del PNME 2005	:	Clonazepam 0.5 mg tabletas
Condición (es) clínica (s) asociada(s)	:	Tratamiento médico anticonvulsivante
Dosificación señalada en solicitud: a) Adultos	:	2-3mg/día vía oral
Número de casos estimados bimestre	:	Mar-Abr 2005: 50
Cantidad solicitada para un bimestre	:	Mar-Abr 2005: 5,000

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005	:	Clonazepam 0.5 mg tabletas
ATC:	:	N03AE01 CLONAZEPAM
Grupo Terapéutico OMS	:	5. Anticonvulsivos/Antiepilépticos
Precio de venta unitario	:	El IECN reporta un costo diario de tratamiento de S/0.39.
Dosis Diaria Definida	:	8mg/día VO por paciente (10).



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

- 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/Antiepilepticos (16).
- 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 (14). Por lo que el International Society of Drug Bulletins (ISDB) realizó una revisión detallada del Clonazepam (15), 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 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. Antiepilepticos/Anticonvulsivantes (2).
- En el Perú 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).

Medicamento		Registros Sanitarios vigentes
a) Medicamento solicitado:		
Clonazepam	2mg Tableta oral	13 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio :		
Clonazepam	0.5mg Tableta oral	13 R. S.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

- 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).
- 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.

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; se debe evitar su retirada brusca 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 (5,7)



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

INDICACIONES

- 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)
- La FDA también aprueba su uso en el tratamiento de la epilepsia y convulsiones en adultos y en niños mayores de 10 años o con un peso de más de 30 Kg.; Clonazepam es útil para todas las formas de epilepsia, aprobada para su uso solo o en combinación en el tratamiento del síndrome de LENNOX-GASTAUT, variante del PETIT MAL y convulsiones acinélicas y mioclónicas, en pacientes con convulsiones de ausencia (Petit Mal) quienes no han respondido con succimidas, Clonazepam podría ser útil, Clonazepam solo no es útil en el tratamiento de convulsiones debido a neurotoxicidad de ciclosporina A.

En adultos, se empieza el tratamiento con dosis pequeñas que no deben exceder los 1.5mg/día dividido en 3 dosis y se incrementara la dosis en 0.5-1mg cada 3 días hasta que se controlen las convulsiones o hasta que los efectos secundarios imposibiliten un aumento posterior. La dosis habitual de mantenimiento en adultos es de 4-8mg/día. La dosis máxima recomendada es de 20mg/día. En niños, para reducir al mínimo la somnolencia, la dosis inicial para los infantes y los niños (hasta 10 años de edad o de 30 kilogramos de peso corporal) debe ser 0,01 a 0,03 mg/kg/día, pero no exceder 0,05 mg/kg/día dividido en dos o tres dosis; se debe aumentar la dosis en no más de 0,25 a 0,5 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis diaria de mantenimiento de 0,1 a 0,2 mg/kg (5,6).

- Clonazepam es también usado como una alternativa a otras benzodiazepinas en el tratamiento de emergencia del estatus epiléptico: la dosis usual es 1mg intravenoso administrado durante 30 segundos o por infusión intravenosa, la dosis en niños es 500ugr (6).
- Lugar en la terapia: Clonazepam es útil en el tratamiento de crisis de ausencia en pacientes refractarios a la terapia convencional. Clonazepam también ha sido eficaz en controlar la epilepsia sensorial precipitada por la lectura como fotomioclónicas. Las convulsiones parciales complejas y las convulsiones focales no responden también al Clonazepam como otras drogas. Aunque el Clonazepam puede ser tan eficaz como diazepam en el



“Año de la Infraestructura para la Integración”

tratamiento de estatus epiléptico, su uso esta limitado por sus efectos sedantes a nivel cardiorrespiratorio. Clonazepam es eficaz para el tratamiento a corto plazo del Ataque de pánico con o sin agorafobia, su uso en esta condición clínica por mayor de 9 semanas no se ha evaluado (6,13).

- Según el Formulario Modelo de la OMS 2004, Clonazepam esta indicado en: convulsiones atónicas y ausencias atípicas, ausencias resistentes a la etosuximida o al valproato, en convulsiones mioclónicas refractarias y espasmos infantiles (7).
- Según el BNF N° 50, Clonazepam esta indicado en: convulsiones tónicas, atónicas y ausencias atípicas; estatus epiléptico; en crisis parciales con o sin generalización secundaria se puede usar Clonazepam en combinación, cuando falla la monoterapia con carbamazepina, lamotrigina, valproato sódico y fenitoína; y en convulsiones mioclónicas como segunda línea, (17).
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción de Clonazepam se tiene que:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:

CLONAZEPAM	Costo Tableta 2mg	Costo Tableta 0,5mg	Diferencia S/.
	S/. 0,12	S/. 0,06	
Costo Diario 4-8mg/día S/.	0,24 a 0,48	0,48 a 0,96	0,24 a 0,48
Costo mensual/paciente S/.	7,2 a 14,4	14,4 a 28,8	7,2 a 14,4
Costo anual/paciente S/.	86,4 a 172,8	172,8 a 345,6	86,4 a 172,8
Costo anual total 300 pacientes S/.	25.920 a 51.840	51.840 a 103.680	25.920 a 51.840

- La dosificación de Clonazepam para el tratamiento de mantenimiento habitual en epilepsia es de 4-8mg/día (7,12).
- En la presentación de 2mg el costo por tableta es de S/. 0.12 lo que haría un costo diario de S/ 0.24-0.48 (8). El IECN reporto un precio de adquisición de S/0.12 por tableta (11).
- En la presentación de 0.5mg el costo por tableta varía de S/0.06 a S/0.12(9), si tomamos el valor mas bajo S/0.06, se tendría un costo diario de S/0.48 a S/0.96
- La diferencia de costo mensual entre ambas presentaciones sería de S/7.2- S/14.4 por paciente.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

- Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 300

Coste estimado anual: Aproximadamente S/. 86.4 a S/.172.8 por paciente y S/.25,980-S/.51,840 en total.

Con respecto a la conveniencia de tomar un tratamiento de mantenimiento habitual cuya dosis es de 4-8 mg/día, en un adulto para tratar la epilepsia, si se realiza con Clonazepam en tabletas de 0.5mg, el paciente tendría que ingerir de 8 a 16 tabletas por día, pero si lo hace con la presentación de tabletas de 2mg, solo tendría que ingerir de 2 a 4 tabletas/día.

III. CONCLUSIONES

- A. Clonazepam es un medicamento que se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, en la presentación de 0.5mg 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.
- B. Considerando que el Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas (IECN) es un centro especializado, para la atención frecuente de este tipo de patologías, que la dosis diaria de mantenimiento como anticonvulsivante en el tratamiento de crisis de ausencia en pacientes refractarios a la terapia convencional para el control de la epilepsia sensorial precipitada por la lectura (fotomioclónicas), en convulsiones mioclónicas refractarias y espasmos infantiles varía entre 4 a 8 mg; y que el costo de la dosis diaria de mantenimiento con la presentación de 2 mg es menor en comparación con la presentación de 0,5 mg, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Clonazepam 2mg tableta**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas se encuentra justificada.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. World Health Organization 2003. WHO Esential 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.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



“Año de la Infraestructura para la Integración”

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°59901-05, presentado por el IECN del 06 de setiembre del 2005 a la DIGEMID con oficio N° 819-2005-DG-CF/SF7IECN.
12. P.A. Dekker, M.D. E P I L E P S Y. A manual for Medical and Clinical Officers in Africa. World Health Organization Geneva 2002.
13. MARTIN J. B RODIE, MARC A. D ICHTER. ANTIEPILEPTIC DRUGS. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Jan. 18, 1996.
14. 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).
15. ISDB WHO Single Medicines Review. Clonazepam. Helen Barnett, Drug and Therapeutics Bulletin, UK (October 2004).
16. Essential Medicines. WHO Model List (revised April 2003) 13th edition. <http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/a80290.pdf>.
17. British National Formulary. BNF No. 50 (SEPTEMBER 2005). <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/3617.htm>. Clonazepam. (Acceso en Noviembre del 2005).

Lima, 12 de Diciembre del 2005

VDZ/SVL/RRS/rrs