



## INFORME TECNICO DFAU-UFURM-DIGEMID/MINSA

<b>Proceso:</b>	Revisión y actualización de Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

### I. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Medicamento solicitado:</b>	Clonazepam 2.5mg/mL solución x 20mL (gotas)
<b>Institución que lo solicita</b>	Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé
<b>Indicación específica:</b>	Epilepsia y subcategorías (CIE10: G40) Parálisis cerebral subcategorías (CIE10: G80)
<b>Número de casos anuales:</b>	20 casos
<b>Motivo de la solicitud:</b>	<b><u>Criterios fundamentales:</u></b> Medicamento de eficacia y seguridad demostrada para cubrir un vacío terapéutico importante. <b><u>Criterios complementarios:</u></b> Conveniencia: Mayor adherencia al tratamiento por facilidad de uso por ser para población pediátrica

### II. DATOS DEL MEDICAMENTO

<b>Denominación Común Internacional:</b>	Clonazepam
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	Clonazepam 2.5mg/mL solución x 20mL (gotas)
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	04 Registros Sanitarios vigentes
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Clonazepam 0.5mg tableta Clonazepam 2mg tableta

### III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

#### a. PREGUNTA CLÍNICA

¿El clonazepam en gotas será una alternativa al clonazepam tableta para el tratamiento de epilepsia y sus subcategorías en niños?

#### b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

##### **Tipos de estudios:**

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes<sup>3</sup> y se consideró los siguientes estudios:

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Marzo 2018.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: “Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud” Perú 2012. Fecha de acceso Marzo 2018.

<sup>3</sup> Dicenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the «5S» model into a «6S» model. Evid Based Nurs. 2009; 12: 99-101.



- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA).
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos).

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

#### Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Regulatoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

**Fecha de búsqueda:** La búsqueda sistemática fue realizada hasta junio del 2018

#### IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

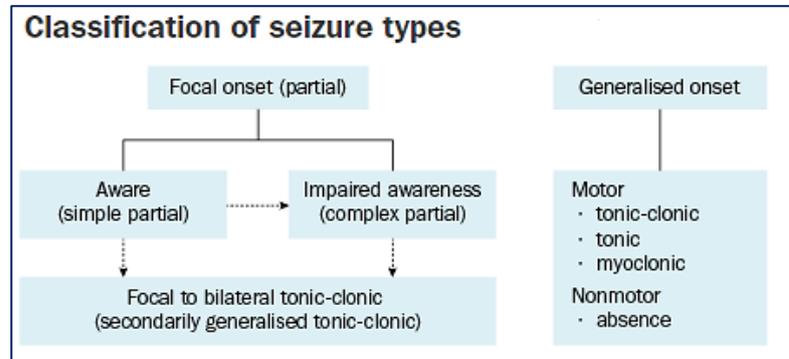
La *epilepsia* es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza con convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la conciencia y del control de los esfínteres. Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. Estas descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día<sup>4</sup>.

La incidencia en los países desarrollados es más alta en los primeros meses de vida particularmente en el período posnatal inmediato, sin embargo desciende significativamente después del primer año de vida, y llega a ser estable durante la primera década y luego vuelve a disminuir en la adolescencia. La incidencia es más baja en los jóvenes adultos y comienza a aumentar a los 50 años, con un aumento dramático después de los 60 y 70 años. Sin embargo la incidencia en los países en desarrollo es bastante diferente, donde el pico en los ancianos generalmente está ausente y la incidencia más alta ocurre en los adultos

<sup>4</sup> Organización Mundial de la Salud. Epilepsia datos y cifras. Nota descriptiva N° 999 Febrero 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: enero 2018]. URL disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

jóvenes<sup>5</sup>. En el caso del Perú, se estima que la prevalencia de epilepsia es de 11,9-32,1 por cada 1000 personas<sup>6</sup>.

La Liga internacional contra la epilepsia (ILAE) en el año 2017, estableció la siguiente clasificación de convulsiones por tipo y síndrome, tal como se muestra en las siguientes tablas<sup>7</sup>:



### Epileptic syndrome classification (Box 7.2) [NB1]

#### Generalised epilepsies

- idiopathic (genetic) [NB2] generalised
  - childhood absence epilepsy
  - juvenile absence epilepsy
  - juvenile myoclonic epilepsy
  - epilepsy with tonic-clonic seizures on awakening
- symptomatic (structural, metabolic, immune, infectious [NB2]) generalised
  - Lennox-Gastaut syndrome

#### Focal (partial [NB2]) epilepsies

- self-limited (eg benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes)
- symptomatic (eg mesial temporal lobe epilepsy)

#### Epilepsies that can be focal (partial [NB2]) or generalised

- neonatal seizures
- West syndrome (infantile spasms)

#### Special syndromes

- febrile seizures
- isolated seizure or status epilepticus
- metabolic and toxin-induced seizures

La incidencia en los países desarrollados es más alta en los primeros meses de vida particularmente en el período postnatal inmediato, sin embargo desciende significativamente después del primer año de vida, y llega a ser estable durante la primera década y luego vuelve a disminuir en la adolescencia. La incidencia es más baja en los jóvenes adultos y comienza a aumentar a los 50, con un aumento dramático después de los 60 y 70 años. Sin embargo la incidencia en los países en desarrollo es bastante diferente, donde el pico en los

<sup>5</sup> Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features UpToDate® (versión 21). [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>6</sup> Burneo J, Steven D, Arango M, Zapata W, Vasquez C, Becerra A. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. Rev Neuropsiquiatr 2017;80(3):181 -88

<sup>7</sup> Therapeutic Guideline. 2018. Neurology. Epilepsy and seizures. Disponible en: [https://tgldcdp.tg.org.au/viewTopic?topicfile=epilepsy-and-seizures#MPS\\_d1e1168](https://tgldcdp.tg.org.au/viewTopic?topicfile=epilepsy-and-seizures#MPS_d1e1168)



ancianos generalmente está ausente y la incidencia más alta ocurre en los adultos jóvenes<sup>8</sup>. En el Perú, se estima que la prevalencia de epilepsia es de 11,9-32,1 por cada 1000 personas<sup>9</sup>.

Las cifras generales de incidencia muestran que las convulsiones focales (parciales) (con o sin deterioro del conocimiento) son el tipo de convulsión más común en todos los grupos de edad y representan más del 50 por ciento de todas las convulsiones en los niños. Las convulsiones focales con alteraciones de la conciencia son el subtipo más común<sup>10</sup>.

Los fármacos antiepilépticos (AED) son efectivos en alrededor del 60 – 70% de los pacientes y es el principal tratamiento. La terapia de los AED generalmente comienza después de una segunda crisis epiléptica, o después de la primera convulsión no provocada, si se presenta uno de los siguientes casos: déficit neurológico, actividad epiléptica definida en el electroencefalograma (EEG), riesgo de tener otras convulsiones consideradas inaceptables, o anomalía estructural en las neuroimágenes. En lo posible se recomienda un solo AED (monoterapia); si el AED no controla las convulsiones, agregue un segundo medicamento y disminuya gradualmente el primer medicamento, con el fin de utilizar la monoterapia antes que la terapia combinada<sup>11</sup>.

## V. INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO

### a. FARMACODINAMIA<sup>12</sup>

El clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorelajante y ansiolítico. Al igual que sucede con las demás benzodiazepinas, se cree que tales efectos se deben fundamentalmente a la inhibición post-sináptica mediada por el GABA. Los estudios realizados con animales, no obstante, ponen de manifiesto además un efecto del clonazepam sobre la serotonina. De acuerdo con los datos obtenidos en animales y los estudios electroencefalográficos (EEG) realizados en el ser humano, el clonazepam disminuye rápidamente muchos tipos de actividad paroxística: descargas de puntas y ondas en las crisis de ausencias típicas (pequeño mal), ondas y puntas lentas, ondas y puntas generalizadas, puntas de localización temporal o de otro tipo, y ondas y puntas irregulares.

### b. FARMACOCINÉTICA<sup>13</sup>

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 del 90%. El tiempo de absorción media es alrededor de 25min. Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a

<sup>8</sup> Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features UpToDate® (versión 21). [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>9</sup> Burneo J, Steven D, Arango M, Zapata W, Vasquez C, Becerra A. La cirugía de epilepsia y el establecimiento de programas quirúrgicos en el Perú: El proyecto de colaboración entre Perú y Canadá. Rev Neuropsiquiatr 2017;80(3):181 -88

<sup>10</sup> Wilfong A. et al. Seizures and epilepsy in children: Classification, etiology, and clinical features UpToDate® (versión 21). [Internet]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>11</sup> Epilepsy in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

<sup>12</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Rivotril (clonazepam solución). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; junio del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

<sup>13</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Rivotril (clonazepam solución). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; junio del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

las estructuras cerebrales. Además se metaboliza mayoritariamente por reducción a 7-amino-clonazepam y por N-acetilación a 7-acetamino-clonazepam. También se produce la hidroxilación del C-3. La media de la semivida de eliminación es de 30-40 horas. El aclaramiento es de 55mL/min. En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces.

La semivida de eliminación y valores de aclaramiento en los recién nacidos son similares a los descritos en los adultos.

### c. DOSIFICACIÓN

UpToDate<sup>14</sup>:

Trastornos convulsivos	Niños e infantes < 10 años o ≤ 30 kg (oral)	
	Iniciar: 0.01 a 0.03mg/kg/día en 2 a 3 dosis divididas. Dosis diaria máxima inicial: 0.05mg/kg/día; incrementar de ≤0.25 a 0.5mg cada tres días hasta que se controlen las convulsiones o se observen efectos adversos.	Dosis de mantenimiento: 0,1 a 0,2mg/kg/día en 3 dosis divididas. Dosis diaria máxima: 0.2mg/kg/día.
	Niños ≥10 años o > 30 kg y adolescentes (Oral)	
Iniciar: 0.01 a 0.05mg/kg/día en 2 o 3 dosis divididas. Dosis inicial máxima: 0.5mg administrando 3 veces al día; puede aumentar la dosis en un 25% o en 0,5 a 1mg cada 3 a 7 días hasta que se controlen las convulsiones o se observen los efectos adversos.	Rango de dosis de mantenimiento: 0.05 a 0.2mg/kg/día en 2 a 3 dosis divididas Dosis diaria máxima: 20mg/día	

## VI. TRATAMIENTO

### a. SUMARIOS

**BESTPRACTICE**<sup>15</sup>, señala el uso del clonazepam como una alternativa en los diferentes síndromes, tal como se muestra en la siguiente Tabla:

Síndrome de epilepsia en niños < 1 año (exclusión de neonatos)		
Síndrome Ohtahara	<b>1st line</b> ✓ pyridoxine	<b>Anticonvulsivantes:</b> Valproato sódico ○ Clonazepam ○ Fenobarbital ○ Zonizamida ○ Vigabatrin  El valproato y las benzodiazepinas son opciones de tratamiento, pero su eficacia es limitada.
	<b>2nd line</b> ✓ anticonvulsants	
	<b>2nd line</b> ✓ ACTH and/or corticosteroid	
	<b>3rd line</b> ✓ ketogenic diet	
	<b>4th line</b> ✓ surgery	

<sup>14</sup> Clonazepam: Pediatric drug information. UpToDate® (version 237.0). [Internet]. [Fecha de consulta: junio del 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>15</sup> BestPractice [base de datos en Internet]. British Medical Journal. Generalised seizures in children. [actualizada el 18/05/2018; consultado el 07/06/18]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/be>



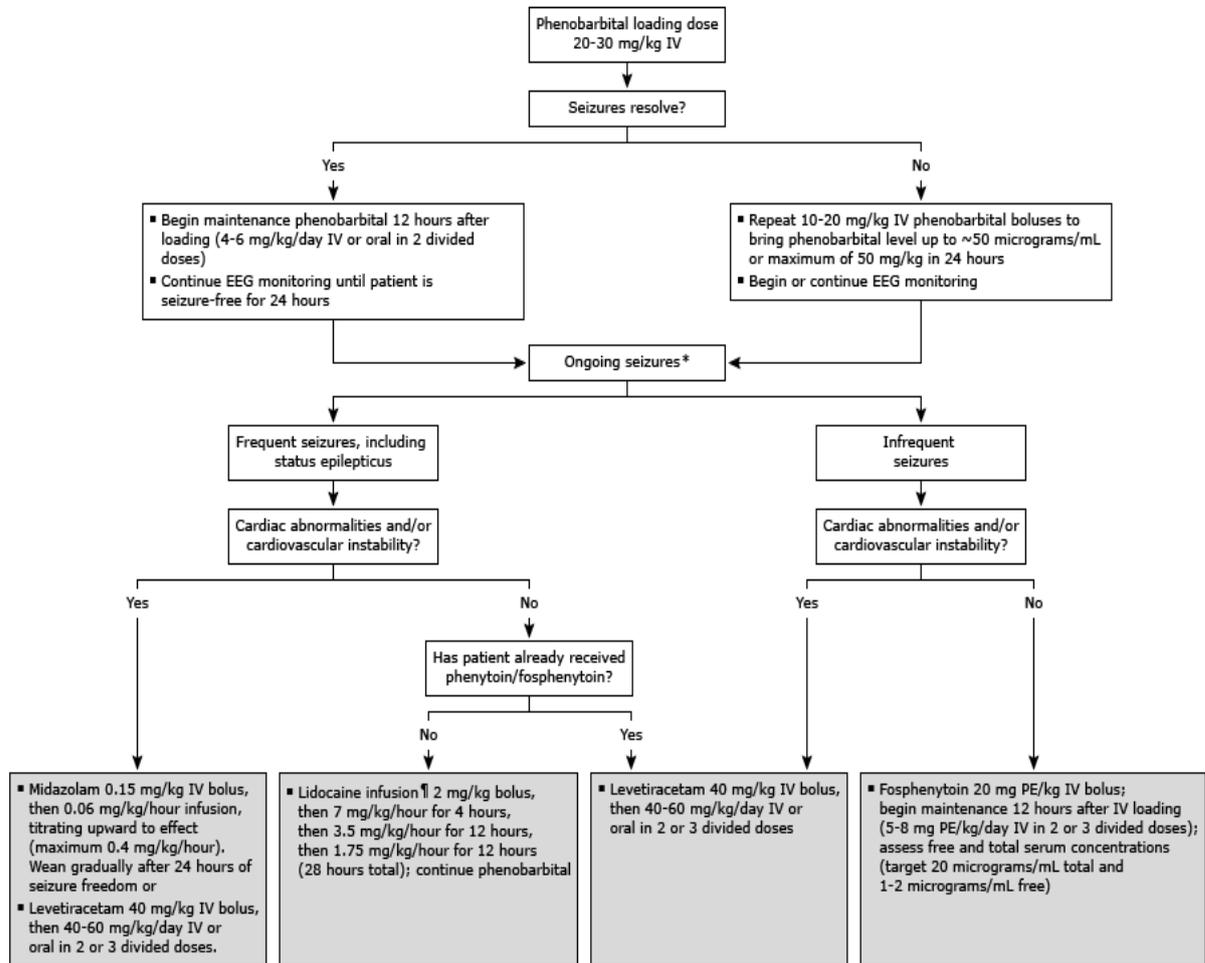
Síndrome de epilepsia en niños < 1 año (exclusión de neonatos)		
Encefalopatía mioclónica temprana	<p><b>1st line</b> ✓ pyridoxine</p> <p><b>2nd line</b> ✓ valproate or clonazepam</p> <p><b>2nd line</b> ✓ ACTH and/or corticosteroid</p>	El valproato y las benzodiazepinas son opciones de tratamiento, pero su eficacia es limitada.
Síndrome Dravel (encefalopatía epiléptica grave)	<p><b>1st line</b> ✓ valproate or clonazepam</p> <p><b>Adjunct</b> ✓ topiramate</p> <p><b>Adjunct</b> ✓ stiripentol</p> <p><b>2nd line</b> ✓ ketogenic diet</p>	Las convulsiones que responden mal a los anticonvulsivantes estándar, las benzodiazepinas (como el clonazepam) o el valproato pueden ser útiles.
Encefalopatía mioclónica en trastorno progresivo	<p><b>1st line</b> ^ anticonvulsants</p>	<p><b>Anticonvulsivantes:</b></p> <p><b>Primera opción:</b></p> <p>Valproato sódico</p> <p><b>y/o</b></p> <p>Etosuximida</p> <p>o</p> <p>Clonazepam</p>

Síndromes epilépticos en niños de 1 a 6 años		
Síndrome Lennox Gastaut	<p><b>1st line</b> ✓ anticonvulsants</p> <p><b>Adjunct</b> ✓ additional anticonvulsant</p> <p><b>2nd line</b> ✓ ACTH and/or corticosteroid</p> <p><b>3rd line</b> ✓ ketogenic diet</p> <p><b>4th line</b> ✓ vagus nerve stimulation</p>	<p><b>Anticonvulsivante</b></p> <p><b>Primera opción:</b></p> <p>Valproato sódico</p> <p><b>y/o</b></p> <p>clonazepam</p> <p><b>Opción secundaria</b></p> <p>Topiramato</p> <p>o</p> <p>Lamotrigina</p> <p><b>Tercera opción</b></p> <p>Fenobarbital</p> <p>o</p> <p>Zonisamida</p> <p>o</p> <p>Levitiracetam</p> <p>o</p> <p>Felbamato</p>

Comentario: En niños mayores de 6 años el uso de clonazepam no está incluido como parte del tratamiento de las convulsiones.

UPTODATE<sup>16</sup>, señala en lo que respecta a los **“Anticovulsivantes usados en neonatos”**, lo siguiente:

### Antiseizure drug therapy for neonatal seizures



### Infancia y niñez

Para el tratamiento del síndrome epiléptico eléctrico durante el sueño (Síndrome de Landau – Kleffner (LKS) y epilepsia con punta – continua durante el sueño (CWSS)) indican los medicamentos anticonvulsivos que tienen algún beneficio como son: valproato, clonazepam, levetiracetam y otros; a menudo se necesita politerapia. Asimismo, en la epilepsia de ausencia el enfoque del tratamiento es fundamentalmente con etosuximida, ácido valproico, lamotrigina, y clonazepam.

DYNAMED<sup>17</sup>, para el *manejo en niños con epilepsia* considera los medicamentos de acuerdo al síndrome y el tipo de ataque, señalando lo siguiente:

Los medicamentos de primera línea para el síndrome de epilepsia incluyen:

- Epilepsia de ausencia infantil: etosuximida, lamotrigina, valproato.

<sup>16</sup> Dashe J. Epilepsy syndromes in children. Krull K..UpToDate® (versión 45). [Internet]. [Fecha de consulta: junio 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com>

<sup>17</sup> Epilepsy in children. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: julio 2018]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>



- Epilepsia mioclónica juvenil: lamotrigina, levetiracetam, valproato, topiramato.
- Ataques tónico-clónicos generalizados: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.
- Epilepsia generalizada idiopática: lamotrigina, valproato, topiramato.
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales: carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y valproato.

Los medicamentos de primera línea por tipo de ataque incluyen:

- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, valproato.
- Convulsiones focales (incluyen convulsiones parciales simples y complejas): carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina y valproato.
- Ataques de ausencia (petit mal): ethosuximida, lamotrigina, valproato.
- ataques mioclónicos: levetiracetam, valproato, topiramato.
- Convulsiones atónicas o convulsiones tónicas: valproato.

En los distintos tratamientos en los síndromes de epilepsia y tipo de ataque, clonazepam esta como una alternativa de otras drogas como se puede observar en la siguiente Tabla:

Epilepsy Syndrome	First-Line Drugs	Adjunctive Drugs	Other Drugs*
Absence syndromes (including childhood absence epilepsy)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethosuximide</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Valproate**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethosuximide</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Valproate**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Clonazepam</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Topiramate</li> <li>• Zonisamide</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• BECTS</li> <li>• Early-onset benign occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome)</li> <li>• Late-onset childhood occipital epilepsy (Gastaut type)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepine***</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Oxcarbazepine</li> <li>• Valproate**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepine***</li> <li>• Clobazam</li> <li>• Gabapentin</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Oxcarbazepine</li> <li>• Valproate**</li> <li>• Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eslicarbazepine acetate</li> <li>• Lacosamide</li> <li>• Phenobarbital</li> <li>• Phenytoin</li> <li>• Pregabalin</li> <li>• Tiagabine</li> <li>• Vigabatrin</li> <li>• Zonisamide</li> </ul>
Continuous spike and wave during slow sleep (nocturnal)	Refer to tertiary pediatric epilepsy specialist	NA	NA
Dravet syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discuss with or refer to tertiary pediatric epilepsy specialist</li> <li>• Valproate**</li> <li>• Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Stiripentol</li> </ul>	NA
Generalized tonic-clonic seizures only	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepine***</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Oxcarbazepine</li> <li>• Valproate**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clobazam</li> <li>• Lamotrigine</li> <li>• Levetiracetam</li> <li>• Valproate**</li> <li>• Topiramate</li> </ul>	NA



Epilepsy Syndrome	First-Line Drugs	Adjunctive Drugs	Other Drugs*
Idiopathic generalized epilepsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Valproate***</li> <li>Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate***</li> <li>Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Clonazepam</li> <li>Zonisamide</li> </ul>
Infantile spasms	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discuss with or refer to tertiary pediatric epilepsy specialist</li> <li>Steroid (prednisolone or tetracosactide), especially if</li> <li>Vigabatrin (first-line treatment if due to tuberous sclerosis)</li> </ul>	NA	NA
Juvenile myoclonic epilepsy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate***</li> <li>Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate***</li> <li>Topiramate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Clonazepam</li> <li>Zonisamide</li> </ul>
Landau-Kieffner syndrome	Refer to tertiary pediatric epilepsy specialist	NA	NA
Lennox-Gastaut syndrome	<ul style="list-style-type: none"> <li>Discuss with or refer to tertiary pediatric epilepsy specialist</li> <li>Valproate***</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Clobazam (not listed here in NICE guideline but FDA approved in United States for adjunctive treatment in patients &gt; 2 years old with Lennox-Gastaut syndrome)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rufinamide</li> <li>Topiramate</li> <li>Felbamate (only if all other options ineffective or not tolerated)</li> </ul>

Tipo de ataque	Medicamentos de primera línea	Drogas adjuntas	Otras drogas*
Convulsiones tónico-clónicas generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepina **</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Oxcarbazepina</li> <li>Valproate ****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate ****</li> <li>Topiramato</li> </ul>	NA
Convulsiones tónicas o atónicas	Valproate ***	Lamotrigina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rufinamida</li> <li>Topiramato</li> </ul>
Ataques de ausencia (mal pequeño)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etosuximida</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Valproate ****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etosuximida</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Valproate ****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Clonazepam</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Topiramato</li> <li>Zonisamida</li> </ul>
Ataques mioclónicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate ****</li> <li>Topiramato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Levetiracetam</li> <li>Valproate ****</li> <li>Topiramato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clobazam</li> <li>Clonazepam</li> <li>Piracetam</li> <li>Zonisamida</li> </ul>
Ataques focales (incluye ataques parciales simples y complejos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepina **</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Oxcarbazepina</li> <li>Valproate ****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazepina **</li> <li>Clobazam</li> <li>Gabapentina</li> <li>Lamotrigina</li> <li>Levetiracetam</li> <li>Oxcarbazepina</li> <li>Valproate ****</li> <li>Topiramato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acetato de eslicarbazepina</li> <li>Lacosamida</li> <li>Fenobarbital</li> <li>Fenitoína</li> <li>Pregabalina</li> <li>Tiagabine</li> <li>Vigabatrin</li> <li>Zonisamida</li> </ul>



## b. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

### REINO UNIDO (2018)

La Guía de la **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**<sup>18</sup> considera al clonazepam como una alternativa cuando la terapia complementaria es ineficaz o no es tolerado en algunos tipos de epilepsia en niños, jóvenes y adultos, de acuerdo a los siguientes tratamientos:

- En el tratamiento de primera línea en crisis de ausencia, proponer etosuximida o valproato de sodio y si se presenta un alto riesgo de convulsiones tónico clónicas generalizadas (GTC) proponer como primera alternativa al valproato de sodio, a menos que este no sea adecuado. Si cualquiera de estos dos fármacos son inadecuados o no toleran proponer a la lamotrigina. En caso que estos dos AED de primera línea sean ineficaces considere un combinación de dos de estos tres AED: etosuximida, lamotrigina o valproato de sodio como tratamiento coadyuvante; si esta combinación es ineficaz o no tolerado, considerar clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramato o zonisamida.
- En convulsiones mioclónicas recién diagnosticadas, proponer valproato de sodio. Si el tratamiento de primera línea es inefectivo o no son tolerados proponer levetiracetam, valproato sódico o topiramato como tratamiento complementario. En caso que el tratamiento adyuvante es ineficaz o no tolerado considerar clobazam, clonazepam, piracetam o zonisamida.
- En epilepsia idiopática generalizada (IGE), proponer valproato de sodio como tratamiento de primera línea, si este tratamiento es inefectivo o no toleran proponer lamotrigina, levetiracetam, valproato de sodio o topiramato como tratamiento complementario. En caso que el tratamiento complementario sea inefectivo o no son tolerados considerar clobazam, clonazepam o zonisamida.
- En epilepsia mioclónica juvenil (JME) recién diagnosticado considerar valproato de sodio como tratamiento de primera línea. En caso que el valproato no sea adecuado ofrecer lamotrigina, levetiracetam o topiramato. Si la terapia de primera línea es ineficaz o no tolerada proponer como terapia complementaria a la lamotrigina, levetiracetam, valproato de sodio o topiramato. Si esta terapia complementaria no es adecuada o ineficaz considerar al clobazam, clonazepam o zonisamida.
- En epilepsia de ausencia infantil y juvenil u otros síndromes de ausencia de epilepsia proponer etosuximida o valproato de sodio como tratamiento de primera línea; si hay un alto riesgo de convulsiones GTC, proponer como primera alternativa al valproato de sodio. En caso que la etosuximida y el valproato sódico sea ineficaz o no tolerado proponer lamotrigina. Si se presenta el caso que ninguno de estos dos AEDs son efectivos considerar la combinación con dos de estos tres fármacos: etosuximida, lamotrigina o valproato de sodio; si la terapia de combinación es ineficaz considerar clobazam, clonazepam, levetiracetam, topiramato o zonisamida.

<sup>18</sup> National Institute for Health and Care Excellence NICE. Epilepsies: diagnosis and management. CG137. Actualizada 2018.



## ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (2011)<sup>19</sup>

La Guía de **Convulsiones neonatales de la OMS** indica las siguientes recomendaciones:

- El fenobarbital debe usarse como el agente de primera línea para el tratamiento de las convulsiones neonatales (*recomendación fuerte*).
- En neonatos que continúan teniendo convulsiones a pesar de la administración de la máxima dosis tolerada de fenobarbital, se puede utilizar un agente como segunda línea como una benzodiacepina (midazolam – mayor riesgo de depresión respiratoria) o fenitoína o lidocaína que requiere instalaciones de monitoreo cardíaco (*recomendación débil*).

## VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

**UPTODATE<sup>20</sup>**, en la **Pediatric drug information**, las reacciones adversas reportadas en pediatría para el tratamiento convulsivo fueron las siguientes:

Cardiovascular: Edema (tobillo o facial), palpitaciones.

Sistema nervioso central: Amnesia, afonía, ataxia (más común en el trastorno convulsivo), problemas de conducta (convulsiones), movimientos coreiformes, coma, confusión (trastorno de pánico), eyaculación retardada (trastorno de pánico), depresión (trastorno de pánico), mareos (trastorno de pánico), somnolencia (trastorno convulsivo, trastorno de pánico), disartria (trastorno de pánico), labilidad emocional (trastorno de pánico), fatiga (trastorno de pánico), apariencia vidriosa, alucinaciones, dolor de cabeza, hemiparesia, hipotonía, histeria, insomnio, deficiencia de memoria (trastorno de pánico), miastenia, nerviosismo (trastorno de pánico), psicosis, capacidad intelectual reducida (trastorno de pánico), dificultad para hablar, vértigo.

Dermatológico: Alopecia, erupción cutánea.

Endocrino y metabólico: Disminución de la libido (trastorno de pánico), deshidratación, hirsutismo, aumento de la libido, aumento de peso, pérdida de peso.

Gastrointestinal: Dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, gastritis, dolor gingival, aumento del apetito, náuseas y xerostomía.

Genitourinario: Dismenorrea (trastorno de pánico), disuria, impotencia (trastorno de pánico), nicturia, frecuencia urinaria (trastorno de pánico), incontinencia urinaria, retención urinaria, infección del tracto urinario (trastorno de pánico), vaginitis (trastorno de pánico).

Hematológico y oncológico: Anemia, eosinofilia, leucopenia, linfadenopatía, trombocitopenia.

Hepático: Hepatomegalia, aumento de fosfatasa alcalina sérica (transitoria), aumento de transaminasas séricas (transitorias).

Hipersensibilidad: Hipersensibilidad (trastorno de pánico).

<sup>19</sup> WHO. Guidelines on neonatal seizures. 2011. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304\\_eng.pdf;jsessionid=F69EE6A681F1C6CA68C5C06924F4200F?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77756/9789241548304_eng.pdf;jsessionid=F69EE6A681F1C6CA68C5C06924F4200F?sequence=1)

<sup>20</sup> Uptodate. Pediatric drug information. Lexicomp. Fecha de acceso setiembre 2018. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/clonazepam-pediatric-drug-information?search=>



Neuromuscular y esquelético: Disdiadococinesia, mialgia (trastorno de pánico), temblor.

Oftálmico: Movimientos oculares anormales, visión borrosa (trastorno de pánico), diplopía, nistagmo.

Respiratorio: Bronquitis (trastorno de pánico), congestión en el pecho, tos (trastorno de pánico), disnea, influenza (trastorno de pánico), faringitis (trastorno de pánico), depresión respiratoria, rinitis (trastorno de pánico), rinorrea, sinusitis (trastorno de pánico), aparato respiratorio superior (hipersecreción), infección del tracto respiratorio superior (trastorno de pánico).

Varios: Fiebre, reacciones paradójicas que incluyen comportamiento agresivo, agitación, excitabilidad de ansiedad, hostilidad, irritabilidad, nerviosismo, pesadillas, trastornos del sueño, deterioro de la salud física.

Raras pero importantes o que amenazan la vida (cualquier indicación): Fractura ósea, candidiasis, celulitis, dolor en el pecho, cistitis, despersonalización, exacerbación de asma, infección por hongos, gota, infección por herpes simple, mononucleosis infecciosa, migraña, hipotensión ortostática, pleuresía, neumonía, infección por estreptococos, pensamiento suicida, tendencias suicidas, infección viral, defecto del campo visual y síndrome de abstinencia.

## VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Precio unitario <sup>21</sup> (S/)
Clonazepam 2.5mg/mL solución	55.78

## IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

Medicamento	AEMPS <sup>22</sup>	ANSM <sup>23</sup>
<b>Clonazepam</b>	En la AEMPS tiene indicado en la mayoría de las formas clínicas de la epilepsia del lactante y del niño, especialmente en el pequeño mal típico o atípico; así como la crisis tónico-clónicas generalizadas, primarias o secundarias.	En el tratamiento de la epilepsia en niños, ya sea como monoterapia temporal o en combinación con otro tratamiento antiepiléptico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de epilepsias generalizadas: ataques clónicos, tónicos, tónico-clónicos, ausencias, ataques mioclónicos, ataques atónicos, espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut</li> <li>• Tratamiento de epilepsias parciales: convulsiones parciales con o sin generalización secundaria.</li> </ul>

<sup>21</sup> Observatorio de precios. Farmacia del Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja. Fecha remitida: 10/09/2018

<sup>22</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Rivotril (clonazepam). España: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; junio del 2018. Disponible: <http://www.aemps.gob.es>

<sup>23</sup> ANSM. Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante. Disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61496251&typedoc=R&ref=R0319782.htm>



En la Health Canada y la Food and Drug Administration (FDA) no tienen autorizado al medicamento clonazepam en solución (gotas).

**b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

En la 20° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para adultos<sup>24</sup> y la 6° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños<sup>25</sup>, no se encuentra incluido el clonazepam 2.5mg/mL solución (gotas).

**c. PETITORIO NACIONAL UNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES**

En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)<sup>26</sup> no se encuentra incluido el medicamento clonazepam 2.5mg/mL solución (gotas).

**X. CONCLUSIONES**

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Clonazepam 2.5mg/mL solución, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) debido a que es una forma farmacéutica adicional a la considerada en el PNUME para el tratamiento de las indicaciones solicitadas.

<sup>24</sup> WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for adults [Internet]. 20th. April 2017

<sup>25</sup> WHO- World Health Organization 2017. WHO Model Lists of Essential Medicines for Children [Internet]. 6 th. April 2017

<sup>26</sup> Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso: junio 2018