

PROYECTO DE PROSPECTO

Neuryl 0,25 - 0,5 - 1 - 2

Clonazepam 0,25 - 0,5 - 1 - 2 mg

Comprimidos

Neuryl 0,25 - 0,50 Flash

Clonazepam 0,25 - 0,50 mg

Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Neuryl

Clonazepam 0,25 %

Solución Oral - Gotas

Industria Argentina

EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA. Psi. IV



FÓRMULA

Neuryl 0,25 Comprimidos

Cada Comprimido contiene: Clonazepam 0,25 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Docusato Sódico, Carboximetilcelulosa Reticulada, Rojo Óxido Férrico, Estearato de Magnesio, Lactosa.

Neuryl 0,5 Comprimidos

Cada Comprimido contiene: Clonazepam 0,5 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Docusato Sódico, Carboximetilcelulosa Reticulada, Rojo Óxido Férrico, Estearato de Magnesio, Lactosa.

Neuryl 1 Comprimidos

Cada Comprimido contiene: Clonazepam 1 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Docusato Sódico, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Lactosa.

Neuryl 2 Comprimidos

Cada Comprimido contiene: Clonazepam 2 mg. Excipientes: Celulosa Microcristalina, Povidona, Docusato Sódico, Carboximetilcelulosa Reticulada, Estearato de Magnesio, Lactosa.

Neuryl 0,25 Flash Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Cada Comprimido de Disolución Bucal Rápida contiene: Clonazepam 0,25 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Esencia de Pomelo, Debitter, Aspartamo, Lactosa, Povidona, Estearil Fumarato de Sodio, Rojo 30 Óxido Férrico, Celulosa Microcristalina.

Neuryl 0,50 Flash Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

Cada Comprimido de Disolución Bucal Rápida contiene: Clonazepam 0,50 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa Reticulada, Esencia de Pomelo en polvo, Debitter, Aspartamo, Lactosa, Povidona, Estearil Fumarato de Sodio, Celulosa Microcristalina.

Neuryl Solución Oral - Gotas

Cada 100 ml de Solución Oral - Gotas contiene: Clonazepam 250 mg. Excipientes: Sacarina Sódica, Esencia de Cereza, Ácido Acético, Propilenglicol.

Este Medicamento es Libre de Gluten

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Derivado benzodiazepínico con propiedades anticonvulsivantes y ansiolíticas. Código ATC: N03AE01.

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno de angustia (trastorno de pánico) con o sin agorafobia (DSM IV). Monoterapia o adyuvante en el tratamiento del síndrome de Lennox Gastaut (variante del petit mal), crisis convulsivas acinéticas y mioclónicas. Crisis de ausencia (petit mal) refractarias a las succinamidas. Espasmos infantiles (síndrome de West) como fármaco de segunda elección.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

El Clonazepam posee todos los efectos farmacológicos característicos de las benzodiazepinas: anticonvulsivante, sedante, miorrelajante 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.

El Clonazepam elimina de un modo más regular las alteraciones EEG generalizadas que las focales.

De acuerdo con estos resultados, el Clonazepam ejerce efectos favorables tanto en las epilepsias generalizadas como en las epilepsias focales.

Farmacocinética

Absorción

Tras su ingestión, 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 medio es alrededor de 25 min.

Las concentraciones plasmáticas de Clonazepam en estado de equilibrio para un régimen de dosificación de una vez al día, son tres veces más altas que las alcanzadas después de una única dosis oral. La relación de acumulación pronosticada para regímenes de dosificación de 2 y 3 veces al día fueron respectivamente 5 y 7. Las concentraciones plasmáticas en el estado de equilibrio tras dosis múltiples de 2 mg 3 veces al día por vía oral promediaron 55 ng/ml. La relación concentración plasmática - dosis de Clonazepam es lineal. La concentración plasmática anticonvulsivante objetivo del Clonazepam osciló de 20 a 70 ng/ml.

Distribución

Clonazepam se distribuye muy rápidamente a los distintos órganos y tejidos con preferencia por la fijación a las estructuras cerebrales.

El tiempo medio de distribución es de aproximadamente 0,5-1 hora. El volumen de distribución es de 3 l/kg. Su grado de fijación a proteínas es del 82-86%.

Metabolismo

Clonazepam 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. El

citocromo hepático C-450 3A4 está implicado en la nitrorreducción del Clonazepam a sus metabolitos farmacológicamente inactivos.

Los metabolitos presentes en la orina se encuentran tanto como compuestos libres y conjugados (glucurónido y sulfato).

Eliminación

La media de la vida media de eliminación es de 30-40 horas. El aclaramiento es de 55 ml/min. En orina se excreta entre el 50-70% de la dosis y entre el 10-30% se elimina como metabolitos en las heces. El Clonazepam no alterado que se excreta por la orina es generalmente menor al 2% de la dosis administrada.

La cinética de eliminación en niños es similar a la observada en adultos.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Neonatos

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

Ancianos

La farmacocinética de Clonazepam en pacientes de edad avanzada no ha sido establecida.

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de Clonazepam. Basándose en el criterio farmacocinético no se requiere ningún ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con alteraciones en la función hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de Clonazepam en pacientes con alteraciones en la función hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con Clonazepam. En un estudio crónico realizado durante 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg/día.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete.

No se observaron efectos adversos materno o embrio-fetales en ratones o en ratas tras la administración oral de Clonazepam durante la organogénesis a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de Clonazepam a dosis de 0,2; 1; 5; 10 ó 20 mg/kg/día se observaron malformaciones no relacionadas con la dosis (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras fundidas y defectos en las extremidades).

No se han realizado estudios toxicocinéticos con Clonazepam y, por lo tanto, no se ha determinado el margen de seguridad para los efectos adversos observados en los estudios preclínicos. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes no se conoce. Por ello, no puede descartarse la existencia de riesgo en el ser humano.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Dosificación en trastornos de angustia con o sin agorafobia

Adultos

Dosis inicial: 0,25 mg, dos veces por día.

De ser necesario, la dosis puede incrementarse al cabo de 3 días, a 1 mg/día, repartido en dos tomas.

Según la bibliografía, esta dosis de 1 mg/día es la que produce el efecto terapéutico óptimo en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en algunos enfermos pueden requerirse dosis mayores. En estos casos, pueden realizarse cada tres días, incrementos de 0,125 a 0,25 mg dos veces por día, hasta alcanzar la dosis que controle el cuadro, hasta que los efectos adversos impidan un mayor aumento o hasta llegar a la dosis máxima de 4 mg/día.

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

Dosificación en trastornos epilépticos

Para un fácil ajuste de la dosis a los requerimientos posológicos se recomienda utilizar las gotas en lactantes y niños pequeños y los comprimidos en niños mayores y adultos.

Las gotas pueden también administrarse en adultos o niños mayores con dificultad para la deglución de comprimidos.

Adultos y adolescentes mayores de 16 años

Dosis inicial: no debe exceder 1,5 mg/día divididos en tres tomas.

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

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

Dosis máxima: 20 mg por día.

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

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

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

Lactantes y niños hasta 10 años (o hasta 30 kg de peso)

Dosis inicial: para minimizar la somnolencia, la dosis inicial debe ajustarse entre 0,01 y 0,03 mg/kg/día divididos en dos o tres tomas. De ser necesario, esta dosis puede incrementarse en no más de 0,25 a 0,50 mg cada 3 días hasta alcanzar la dosis considerada de mantenimiento aproximada de 0,1 mg/kg/día, hasta lograr el control de las convulsiones o hasta que los efectos adversos impidan mayor incremento de la dosis.

Nunca debe superarse la dosis máxima, que en niños de hasta 10 años es de 0,2 mg/kg/día. Cuando sea posible la dosis diaria debe ser dividida en tres tomas. Si las tomas no resultaran iguales, la dosis mayor debe administrarse antes de dormir.

Modo de administración

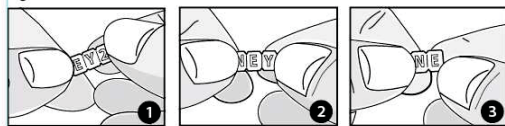
En pacientes que inician el tratamiento se aconseja la administración de **Neuryl** a dosis bajas y como monoterapia; para prevenir posibles efectos colaterales, elevando lenta y progresivamente la dosis diaria hasta alcanzar la dosis de mantenimiento necesaria.

Alcanzada la dosis de mantenimiento, puede administrarse la misma en una toma única al acostarse. Cuando se requiera un tratamiento con varias tomas, administrar la mayor dosis al acostarse. El período de tiempo en que deben alcanzarse las dosis de mantenimiento oscila entre una a tres semanas de tratamiento.

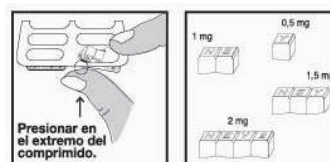
Neuryl puede administrarse junto con otros antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos fármacos para una respuesta óptima. Al igual que otros agentes antiepilépticos, el tratamiento con Clonazepam no debe suspenderse en forma abrupta, sino que la dosis debe ser reducida gradualmente.

Formas de fraccionar los comprimidos de Neuryl

Ante la prescripción médica de fraccionar el comprimido proceder de la siguiente forma:

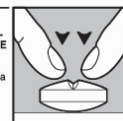


Sostener el comprimido entre el dedo índice y el pulgar. La disposición del comprimido deberá permanecer en longitud perpendicular al dedo índice. Fraccionar siempre desde uno de los extremos.



ANTE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE FRACCIONAR EL COMPRIMIDO, PROCEDER DE LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una superficie rígida y plana, y presionar a ambos lados de la ranura hasta lograr el corte.



Modo de administración de Neuryl 0,25 - 0,50 Flash: al colocar los comprimidos en la boca, se desintegran rápidamente y se los puede ingerir sin líquido. Alternativamente, de ser conveniente o necesario, los comprimidos se pueden ingerir enteros con algo de líquido.

Modo de administración de Neuryl Solución Oral Gotas:

- Las gotas no deben ser colocadas directamente en la boca.
- Mezclar la cantidad de Neuryl Solución **Oral-Gotas** a administrar con un poco de líquido o alimento semisólido, por ejemplo: agua, soda, jugos, gaseosas, puré de manzanas, etc.
- Revolver suavemente durante algunos segundos.
- Se debe ingerir la totalidad de la mezcla en forma inmediata. No conservar para uso diferido.



Posología en poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de Clonazepam en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, de acuerdo con los estudios farmacocinéticos no se precisa ningún ajuste posológico en estos pacientes.

Pacientes con alteraciones en la función hepática

No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia de Clonazepam en pacientes con alteraciones de la función hepática. Pacientes con alteraciones hepáticas graves no deben ser tratados con Clonazepam. Pacientes con alteración hepática de leve a moderada deben ser tratados con la menor dosis posible.

Pacientes de edad avanzada

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

CONTRAINDICACIONES

Neuryl está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes, en pacientes con insuficiencia respiratoria grave o insuficiencia hepática grave o en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho (si puede utilizarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que están recibiendo la terapia adecuada).

Neuryl no se debe utilizar en pacientes en coma, o en pacientes con drogodependencia, farmacodependencia o dependencia alcohólica.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgos del uso concomitante con opioides

El uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo Clonazepam, y opioides puede provocar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de benzodiazepinas y opioides debe ser reservada para pacientes en los cuales las alternativas de tratamiento no son adecuadas.

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, deben utilizarse las dosis efectivas más bajas con una duración mínima del uso concomitante, controlando de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Tanto los pacientes como los cuidadores deberán estar informados sobre los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utiliza Clonazepam conjuntamente con opioides.

Abuso, uso indebido y adicción

El uso de benzodiazepinas, incluyendo Clonazepam, expone a los pacientes a los riesgos de abuso, uso indebido y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas implican, frecuentemente pero no siempre, el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente se asocia al uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, lo que conlleva a una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte.

Antes de indicar Clonazepam y durante todo el tratamiento, se aconseja evaluar el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente. La indicación de Clonazepam, particularmente en pacientes con riesgo elevado, requiere asesoramiento sobre los riesgos y el uso adecuado del fármaco junto con la monitorización de los signos y síntomas de abuso, mal uso y adicción. Se aconseja recetar la dosis efectiva más baja, evitar o minimizar el uso concomitante de depresores del SNC y otras sustancias asociadas con el abuso, el uso indebido y la adicción (por ejemplo, analgésicos opioides, estimulantes) y asesorar a los pacientes sobre como eliminar adecuadamente el medicamento no utilizado. Si se sospecha un trastorno por uso de sustancias, se deberá evaluar al paciente e instituir (o derivarlo para) un tratamiento temprano, según corresponda.

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Dado que **Neuryl** produce una depresión del sistema nervioso central (SNC), se debe advertir a los pacientes que reciben este medicamento sobre emprender ocupaciones de riesgo que requieran alerta mental, tal como operar máquinas o manejar vehículos. También se les debe advertir sobre el uso concomitante de **Neuryl** con alcohol u otros medicamentos depresores del SNC. Este uso concomitante puede aumentar los efectos clínicos de **Neuryl** tales como: sedación intensa, depresión respiratoria clínicamente relevante y/o cardiovascular.

Comportamiento e ideación suicida

Los medicamentos antiepilépticos (MAE) incluyendo **Neuryl**, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier MAE por cualquier indicación se deben monitorear en cuanto a la emergencia o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio no habitual en el humor o comportamiento.

El aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida con MAE se observó tan precozmente como una semana después de comenzar con el tratamiento con la medicación MAE y persistió durante la evaluación del tratamiento. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida después de las 24 semanas no pudo ser evaluado.

El riesgo de ideación o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre los medicamentos en los datos analizados. El hallazgo de un aumento del riesgo con MAE de diferente mecanismo de acción y a través de un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los MAE utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados.

El riesgo relativo de ideación o pensamiento suicida fue mayor en los estudios clínicos con epilepsia que los estudios clínicos psiquiátricos o con otras indicaciones, pero la diferencia absoluta de riesgo fue similar para la epilepsia y para las indicaciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere la prescripción de **Neuryl** o de cualquier otro MAE debe sopesar el riesgo de ideación o comportamiento suicida con el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y varias otras enfermedades para las cuales se prescriben MAE están asociadas por sí mismas con morbilidad y mortalidad y con un aumento de riesgo de ideación o comportamiento suicida. En el caso de que surjan pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, la persona que lo indicó debe considerar si la emergencia de estos síntomas en cualquier paciente dado, puede estar relacionada con la enfermedad a tratar.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores y familiares que los MAE aumentan el riesgo de ideación o comportamiento suicida y se debe asesorar sobre la necesidad de estar alertas en cuanto a la emergencia o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier modificación inusual en el humor o comportamiento, o sobre la emergencia de pensamiento o comportamiento suicida o pensamientos de auto lesión. Los comportamientos inquietantes se deben informar de inmediato al médico.

Pruebas de laboratorio durante el tratamiento a largo plazo

Se recomiendan recuentos sanguíneos y pruebas de funcionamiento hepático periódicos durante el tratamiento a largo plazo con **Neuryl**.

Riesgo de dependencia

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

El riesgo de dependencia, que aumenta en relación directa con la dosis y la duración del tratamiento, es especialmente elevado en los pacientes con antecedentes de alcoholismo y/o drogadicción.

Una vez desarrollada la dependencia física, la suspensión brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, los síntomas de abstinencia pueden presentarse después de un prolongado período de uso, sobre todo con dosis elevadas o si la dosis diaria se disminuye rápidamente o se suspende de forma brusca. Los síntomas más frecuentes son temblor, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, mialgias, ansiedad grave, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas, que pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente. En los casos graves pueden presentarse los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor cuando el tratamiento se interrumpe de forma brusca, debe evitarse la suspensión brusca del tratamiento, incluso aunque haya sido de corta duración, finalizando siempre con una reducción gradual de la dosis diaria. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta cuando las benzodiacepinas se utilizan junto con sedantes durante el día (tolerancia cruzada).

Empeoramiento de las convulsiones

Cuando se utiliza Clonazepam en pacientes en los que coexisten varios tipos diferentes de trastornos convulsivos puede aumentar la incidencia o precipitar la aparición de convulsiones tónico - clónicas generalizadas (gran mal). Esto puede requerir la adición de anticonvulsivantes apropiados o un aumento en sus dosis. El uso concomitante de ácido valproico y Clonazepam puede producir un estado de ausencia.

Pérdida de efecto

Hasta un 30% de los pacientes que respondieron inicialmente al Clonazepam han mostrado una pérdida de su actividad anticonvulsiva, a menudo dentro de los 3 meses de administración. En algunos casos, el ajuste de la dosis puede restablecer la eficacia.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que ocurren reacciones paradójicas, como agitación, irritabilidad, agresión, ansiedad, ira, pesadillas, alucinaciones y psicosis cuando se usan benzodiazepinas. Si esto ocurre, el uso del medicamento debe suspenderse gradualmente. Es más probable que se produzcan reacciones paradójicas en niños y ancianos.

Uso en pacientes con patologías crónicas

La dosis de **Neuryl** debe ajustarse individualmente con especial cuidado en los pacientes con neumopatías (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o hepatopatías. Los efectos sobre el aparato respiratorio pueden agravarse por obstrucciones pre-existentes de las vías respiratorias o por daño cerebral, o si el paciente ha recibido otros fármacos que producen depresión respiratoria. Como norma, este efecto se puede evitar ajustando cuidadosamente la dosis de forma individual en cada paciente.

Uso en insuficiencia renal

Los metabolitos de **Neuryl** son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución con la administración del medicamento en pacientes con función renal alterada.

Insuficiencia hepática

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

Miastenia gravis

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

Hipersalivación

Neuryl puede producir un aumento en la salivación. Esto se debe considerar antes de administrar el medicamento en pacientes con dificultad para manejar las secreciones. Debido a esto y a la posibilidad de depresión respiratoria, **Neuryl** se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

Porfiria

Se considera que Clonazepam es probablemente un agente no porfirogénico, aunque hay algunas evidencias contradictorias. Por tanto, debe ser utilizado con precaución en pacientes con porfiria.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Clonazepam y sus metabolitos no fueron mutagénicos en diferentes cepas bacterianas estudiadas.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de dos años de duración con Clonazepam. En un estudio crónico realizado durante 18 meses en ratas no se observaron cambios histopatológicos relacionados con el tratamiento a la dosis máxima de 300 mg/kg/día.

Los estudios de fertilidad y reproducción en ratas a dosis de 10 y 100 mg/kg/día muestran una disminución en el número de gestaciones y en la supervivencia de las crías hasta el destete.

No se observaron efectos adversos materno o embrio-fetales en ratones o en ratas tras la administración oral de Clonazepam durante la organogénesis a dosis de hasta 20 o 40 mg/kg/día respectivamente. En estudios con conejos tras la administración oral de Clonazepam a dosis de 0,2; 1; 5; 10 ó 20 mg/kg/día se observaron malformaciones no relacionadas con la dosis (fisura del paladar, párpados abiertos, esternebras fundidas y defectos en las extremidades).

No se han realizado estudios toxicocinéticos con Clonazepam y, por lo tanto, no se ha determinado el margen de seguridad para los efectos adversos observados en los estudios preclínicos. La relevancia de estos hallazgos para los pacientes no se conoce. Por ello, no puede descartarse la existencia de riesgo en el ser humano.

Embarazo

A partir de los estudios preclínicos, no puede excluirse la posibilidad de que el Clonazepam pueda provocar malformaciones congénitas. De acuerdo con las valoraciones epidemiológicas, existen indicios de que los fármacos antiepilépticos son teratógenos. Sin embargo, es difícil determinar, a partir de los estudios epidemiológicos publicados, qué fármacos o combinaciones de fármacos son responsables de las alteraciones detectadas en los recién nacidos. Existe la posibilidad, pues, de que estos defectos congénitos sean atribuibles en mayor medida a otros factores (por ejemplo, factores genéticos) o a la propia epilepsia. En tales circunstancias, sólo se administrará **Neuryl** a las mujeres embarazadas cuando los beneficios esperados sean mayores que el potencial riesgo para el feto.

Durante el embarazo sólo se administrará **Neuryl** cuando sea absolutamente necesario. La administración de dosis altas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades del latido fetal, así como hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve o disminución de la capacidad de succión en el recién nacido. Debe tenerse presente que tanto el embarazo en sí como la suspensión brusca de la medicación pueden aumentar la frecuencia de las crisis epilépticas.

Lactancia

Aunque se ha demostrado que el Clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades, las madres tratadas con **Neuryl** no deben dar el pecho a sus hijos. Si el tratamiento con **Neuryl** se considera absolutamente necesario, debe abandonarse la lactancia materna.

Uso pediátrico

Debido a la posibilidad de que los efectos adversos sobre el desarrollo físico o mental sean aparentes solamente después de varios años, es importante la consideración del riesgo - beneficio del uso a largo plazo de **Neuryl** en pacientes pediátricos tratados por alteraciones convulsivas.

No se estableció la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad con trastornos de pánico.

Uso en geriatría

Los estudios clínicos de Clonazepam no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si responden en forma diferente a los pacientes más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no identificó diferencias en la respuesta entre los pacientes mayores y más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser cautelosa, comenzando habitualmente con la menor del rango de dosis, reflejando la mayor frecuencia de la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Debido a que el Clonazepam sufre un metabolismo hepático, es posible que la enfermedad hepática altere la eliminación de Clonazepam. Los metabolitos de Clonazepam son excretados por orina; para evitar su acumulación excesiva, se debe tener precaución en la administración del fármaco en pacientes con alteración de la función renal. Debido a que los pacientes mayores son más propensos a tener una disminución de la función hepática y/o renal, se debe tener precaución en la selección de la dosis y puede ser útil la evaluación de la función hepática y/o renal al momento de la selección de la misma.

Los fármacos sedantes pueden causar confusión y un exceso de sedación en los mayores; estos pacientes generalmente deben comenzar con dosis bajas de Clonazepam y ser observados cuidadosamente.

Advertencia sobre excipientes

Lactosa

Neuryl 0,25 - 0,5 - 1 - 2 Comprimidos contiene lactosa. Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

Aspartamo

Neuryl 0,25 - 0,50 Flash Comprimidos de Disolución Bucal Rápida contiene aspartamo, una fuente de fenilalanina que puede ser perjudicial en caso de padecer fenilcetonuria.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Como todos los fármacos de este tipo, **Neuryl** puede afectar a la capacidad de reacción de los pacientes (por ejemplo, aptitud para conducir), según la dosis, administración y grado de sensibilidad individual.

Por regla general, a los pacientes con epilepsia no les está permitido conducir. Incluso si están controlados adecuadamente con medicación anticonvulsivante. Hay que recordar que cualquier aumento de la dosis o alteración de la frecuencia de la dosis puede modificar la reacción de los pacientes, dependiendo de la sensibilidad individual.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Neuryl puede administrarse simultáneamente con uno o más fármacos antiepilépticos, pero la adición de un nuevo fármaco a la pauta terapéutica debe llevar consigo una cuidadosa

valoración de la respuesta al tratamiento, pues puede aumentar el riesgo de efectos secundarios (por ejemplo sedación, apatía). Si se decide asociar varios antiepilépticos, hay que ajustar la dosis de cada fármaco para conseguir el efecto deseado.

El tratamiento concomitante con fenitoína o primidona puede cambiar las concentraciones plasmáticas de las mismas (normalmente aumentan).

Interacciones farmacocinéticas

Los antiepilépticos tales como la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valproico pueden aumentar el aclaramiento renal y por ello disminuir los niveles séricos de Clonazepam cuando se administran simultáneamente.

El Clonazepam no es un inductor de las enzimas responsables de su propio metabolismo.

La fluoxetina y sertralina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, no afectan a la farmacocinética del Clonazepam cuando se administran conjuntamente.

Interacciones farmacodinámicas

La combinación de Clonazepam y ácido valproico se ha asociado ocasionalmente con un “status” epiléptico del tipo pequeño mal.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria a causa de los efectos sobre diferentes receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiazepinas interactúan en los receptores GABA-A y los opioides lo hacen principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan con opioides, las benzodiazepinas pueden empeorar significativamente la depresión respiratoria relacionada a los opiodes. Por ello, se deberá limitar las dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides y controlar de cerca a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.

La acción depresora del SNC de las benzodiazepinas puede ser potenciada por el alcohol, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiazinas, agentes antipsicóticos del grupo tioxantinas y butirofenona, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepressivos tricíclicos y otras drogas anticonvulsivantes (incluyendo gabapentina y pregabalina).

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas y casos aislados de anafilaxis.

Trastornos psiquiátricos

Disminución de la capacidad de concentración, inquietud, confusión y desorientación.

En los pacientes tratados con Clonazepam puede aparecer depresión, que puede ser debida a otra enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, conducta agresiva, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños vívidos.

En raros casos se ha producido disminución de la libido.

Puede producir dependencia y síndrome de abstinencia.

Trastornos del sistema nervioso

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

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

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

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

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

Trastornos oculares

Es posible, sobre todo cuando el tratamiento se prolonga durante largo tiempo o se utilizan dosis elevadas, que aparezcan diversos trastornos reversibles de la visión (diplopía).

Frecuente: nistagmus.

Trastornos cardíacos

Se han descrito casos de insuficiencia cardíaca incluyendo paro cardíaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Puede producirse también depresión respiratoria, sobre todo si el Clonazepam se administra por vía I.V. El riesgo de depresión respiratoria es mayor en pacientes con obstrucción de las vías respiratorias o daño cerebral previo, así como cuando se administran a la vez otros fármacos depresores del centro respiratorio. Por lo general, este efecto puede evitarse mediante un cuidadoso ajuste individual de la dosis.

Trastornos gastrointestinales

En raros casos se han observado náuseas y molestias epigástricas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

En raros casos se produce urticaria, prurito, exantema, alopecia pasajera, alteraciones de la pigmentación.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Puede aparecer debilidad muscular con relativa frecuencia. Este efecto secundario suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Trastornos renales y urinarios

En raros casos puede producirse incontinencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

En raros casos puede producirse disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Cansancio, efecto secundario relativamente frecuente que suele ser pasajero y generalmente desaparece sin necesidad de interrumpir el tratamiento, ya sea de forma espontánea o tras reducir la dosis. Puede prevenirse en parte aumentando de forma paulatina la dosis al comienzo del tratamiento.

Se han observado reacciones paradójicas incluyendo irritabilidad (ver Trastornos psiquiátricos).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

Exploraciones complementarias

En raros casos puede producirse una disminución en el recuento de plaquetas.

Población pediátrica

Trastornos endocrinos

Se han descrito casos aislados de pubertad precoz incompleta en niños de ambos sexos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

En los lactantes y niños pequeños, Clonazepam puede causar un aumento de la producción de saliva o de secreción bronquial. Por tanto, es preciso prestar especial atención en mantener las vías respiratorias libres.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de Clonazepam rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce el coma, normalmente dura unas horas, pero se puede prolongar, especialmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento

Se deben monitorizar los parámetros vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como por ejemplo, el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias despejadas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

Si la depresión del SNC es intensa se puede considerar el uso de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una vida media corta (alrededor de 1 hora), por lo tanto los pacientes a los que se les ha administrado flumazenil requerirán monitorización después de que sus efectos hayan desaparecido. Flumazenil debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos).

No está indicado el uso del antagonista benzodiazepínico flumazenil en pacientes con epilepsia a quienes se hayan administrado benzodiazepinas. El antagonismo del efecto benzodiazepínico en tales casos puede provocar convulsiones.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

- *Hospital de Niños “Ricardo Gutiérrez”*: (011) 4962-6666/2247
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna)* (011) 4300-2115
- *Hospital Nacional Profesor Dr. Alejandro Posadas*: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Neuryl 0,25 Comprimidos: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, grabados con NEY 0.25 y el logo Bagó, ranurados, color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl 0,5 Comprimidos: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, grabados con NEY 0,5 y el logo Bagó, birranurados, color rosa, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl 1 Comprimidos: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, grabados con NEY 1 y el logo Bagó, birranurados, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl 2 Comprimidos: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos rectangulares, grabados con NEY 2, trirranurados, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl 0,25 Flash: Envases conteniendo 10, 15, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos de disolución Bucal Rápida, color rojo, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl 0,50 Flash: Envases conteniendo 10, 15, 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos de Disolución Bucal Rápida redondos, grabados con N50 y el logo Bagó, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Neuryl Solución Oral – Gotas: Envases conteniendo 10 y 20 ml de Solución Oral - Gotas

Neuryl 0,25 - 0,5 - 1 - 2 Comprimidos

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

Neuryl 0,25 - 0,50 Flash Comprimidos de Disolución Bucal Rápida

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

Neuryl Solución Oral – Gotas

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 30 °C.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **NEURYL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con Laboratorios Bagó - Información de Productos, Dirección Médica: infoproducto@bago.com.ar - 011-4344-2216.

Especialidad Medicinal autorizada por Ministerio de Salud. Certificado Nro. 48.627.

Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA) La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.

Calle 4 Nro. 1429. La Plata. Tel.: (0221) 425-9550/54.