

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Neuryl® 2 (clonazepam)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	2,0 mg
Presentación:	Estuches por 3 ó 5 blísteres de PVC/PVDC ámbar/AL con 10 comprimidos cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., LA HABANA, CUBA.
Fabricante, país:	LABORATORIOS BAGÓ S.A., BUENOS AIRES, ARGENTINA.
Número de Registro Sanitario:	M-05-118-N03
Fecha de Inscripción:	22 de julio de 2005
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
clonazepam	2,0 mg
Lactosa monohidratada, csp	300,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

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.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Clonazepam, a otras benzodiazepinas, o a alguno de los componentes de la formulación.

Pacientes con evidencia clínica o bioquímica de enfermedad hepática significativa.
Pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho; puede ser utilizado en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que estén recibiendo terapia apropiada.

Pacientes afectados de miastenia gravis.

Precauciones:

Empeoramiento de las convulsiones

Cuando se utiliza en pacientes en los cuales coexisten varios tipos diferentes de alteraciones convulsivas, Neuryl puede aumentar la incidencia o precipitar el inicio de

convulsiones tónico-clónicas generalizadas (grand mal). Esto puede requerir el agregado de anticonvulsivantes adecuados o el aumento de sus dosis.

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

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.

Abuso y dependencia

Luego de la interrupción abrupta de Clonazepam han ocurrido síntomas de discontinuación similares a aquellos notados con barbitúricos y alcohol (por ej. convulsiones, psicosis, alucinaciones, trastornos de la conducta, temblores, calambres musculares y abdominales). Los más severos síntomas de discontinuación están limitados usualmente a aquellos pacientes que recibieron dosis excesivas por un periodo extendido de tiempo. En general los síntomas más leves de discontinuación (por ej. disforia e insomnio) han sido reportados siguiendo la interrupción abrupta de benzodiacepinas administradas en forma continua a dosis terapéuticas por varios meses. Por consecuencia luego de una terapia prolongada con Clonazepam, se debe indicar una disminución gradual de la dosis si se decide retirar el fármaco, evitando una discontinuación abrupta. El uso de Neuryl en pacientes con antecedentes de drogodependencia, abuso de drogas o alcoholismo debe mantenerse bajo estrecha supervisión médica, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible a causa de la predisposición de tales pacientes a la habituación y dependencia. Mientras Neuryl es retirado gradualmente, se puede indicar la sustitución simultánea con otro anticonvulsivante.

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.

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.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se efectuaron estudios de carcinogenicidad con Clonazepam.

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

En un estudio de fertilidad de dos generaciones en el cual se administró Clonazepam en forma oral a ratas en dosis de 10 y 100 mg/kg/día (dosis baja aproximadamente 5 veces y 24 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y 4 mg/día para alteraciones por pánico, respectivamente, en base a mg/m²), hubo una disminución en el número de embarazos y de crías sobrevivientes hasta el destete.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Interferencia con el desempeño cognitivo y motor

Dado que Neuryl produce una depresión del 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 alcohol u otros medicamentos depresores del SNC durante el tratamiento con Neuryl (ver “Interacciones medicamentosas”).

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 análisis combinado de 199 estudios clínicos controlados con placebo (tratamiento único o adyuvante) de 11 MAE diferentes demostró que los pacientes aleatorizados a un MAE presentaron un riesgo de aproximadamente el doble (riesgo relativo ajustado 1,8; IC 95%: 1,2; 2,7) de pensamiento o comportamiento suicida en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo. En estos estudios, que tuvieron una mediana de duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa estimada de incidencia de comportamiento o ideación suicida entre 27863 pacientes tratados con MAE fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre 16029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicación en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto de la medicación sobre los suicidios.

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.

La tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los MAE evaluados.

Tabla 1. Riesgo por indicación para medicamentos antiepilépticos en el análisis combinado.

Indicación	Pacientes con placebo con eventos por 1000 pacientes	Pacientes con medicación con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con medicación / incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes adicionales con medicación con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

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.

Riesgo durante el embarazo

Los datos obtenidos de varias fuentes generan inquietud sobre el uso de Neuryl en el embarazo.

Hallazgos en animales

En tres estudios en los cuales se administró Clonazepam en forma oral a conejas embarazadas en dosis de 0,2; 1; 5 ó 10 mg/kg/día (dosis mínima aproximadamente 0,2 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteraciones convulsivas y equivalente a la dosis máxima de 4 mg/día para alteración por pánico, sobre una base de mg/m²) durante el período de organogénesis, se observó un patrón similar de malformaciones (paladar hendido, apertura de párpados, fusión del esternón y defectos en miembros) con una incidencia baja, sin relación con la dosis, en crías expuestas, en todos los grupos de dosis. Ocurrió una reducción en la ganancia de peso materno con dosis de 5 mg/kg/día o mayor y ocurrió una reducción de crecimiento embrionario en un estudio con dosis de 10 mg/kg/día. No se observaron efectos adversos maternos o embrionarios en ratones y ratas luego de la administración durante la organogénesis de dosis orales de hasta 15 mg/kg/día o 40 mg/kg/día respectivamente (4 y 20 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de 20 mg/día para alteración convulsiva y 20 y 100 veces la dosis máxima de 4 mg/día para la alteración por pánico respectivamente, sobre la base de mg/m²).

Consideraciones generales sobre anticonvulsivantes

Informes recientes sugieren una asociación entre el uso de medicación anticonvulsivante en mujeres con epilepsia y una incidencia elevada de defectos de nacimiento en niños nacidos de esas madres. Los datos son más extensos con respecto a la difenilhidantoína y al fenobarbital, pero estos son también los anticonvulsivantes más comúnmente prescritos; informes menos sistemáticos o anecdóticos sugieren una posible asociación similar con el uso de todos los medicamentos anticonvulsivantes conocidos.

En niños de mujeres tratadas con medicamentos para epilepsia, los informes que sugieren una incidencia elevada de defectos de nacimiento no pueden considerarse como adecuados para probar una causa definida y efecto relacionado. Existen problemas metodológicos intrínsecos para la obtención de datos adecuados sobre la teratogenicidad de medicamentos en seres humanos; también existe la posibilidad de que otros factores (por ej. factores genéticos o la condición epiléptica en sí misma) pueda ser más importante que el tratamiento con la medicación en producir los defectos de nacimiento. La gran mayoría de las madres con medicación anticonvulsivante tienen bebés normales. Es importante notar que los medicamentos anticonvulsivantes no se deben discontinuar en pacientes en las cuales el medicamento se administró para prevenir convulsiones, debido a la fuerte posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia concurrente y potencialmente fatal.

para el embrión o feto en desarrollo. En casos individuales donde la severidad y la frecuencia de la alteración convulsiva es tal que el retiro de la medicación no implica una seria amenaza para la paciente, se puede considerar la discontinuación de la medicación antes y durante el embarazo; sin embargo, no se puede decir con ninguna seguridad que aún las convulsiones leves no impliquen algún peligro para el embrión o feto en desarrollo.

Consideraciones generales sobre las benzodiacepinas

En varios estudios se ha sugerido un aumento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiacepinas.

También puede haber riesgos no teratogénicos asociados con el uso de benzodiacepinas durante el embarazo. Hubo informes de flacidez neonatal, dificultad respiratoria y de alimentación e hipotermia en niños nacidos de madres que recibieron benzodiacepinas en el embarazo tardío. Además, los niños nacidos de madres que recibieron benzodiacepinas en el embarazo tardío pueden presentar cierto riesgo de experimentar síntomas de privación durante el período post-natal.

Recomendaciones con respecto al uso de Neuryl en mujeres en edad fértil

En general, el uso de Neuryl en mujeres en edad fértil y más específicamente durante un embarazo conocido, solamente se debe considerar cuando la situación clínica justifica el riesgo para el feto.

Las consideraciones específicas encaradas anteriormente con respecto al uso de anticonvulsivantes para la epilepsia en mujeres en edad fértil se deben ponderar para tratar o asesorar a estas mujeres.

Debido a la experiencia con otras benzodiacepinas, Neuryl se asume como capaz de causar un aumento del riesgo de alteraciones congénitas cuando se administra a mujeres embarazadas durante el primer trimestre. Debido a que el uso de estos medicamentos es raramente una cuestión de urgencia para el tratamiento de la alteración por pánico, su uso durante el primer trimestre se debe evitar casi siempre. Se debe considerar la posibilidad de que una mujer en edad fértil esté embarazada al momento de la institución del tratamiento. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir el riesgo potencial para el feto. También se debe advertir a las pacientes que si quedan embarazadas durante el tratamiento o intentan quedar embarazadas, deben comunicarse con su médico sobre la conveniencia de discontinuar el medicamento.

Síntomas de privación

Ocurrieron síntomas de privación de tipo barbitúrico después de la discontinuación de las benzodiacepinas.

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 (ver "INDICACIONES" y "POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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.

Efectos indeseables:

Las experiencias adversas con Neuryl se suministran en forma separada en pacientes con alteraciones convulsivas y con trastorno de pánico.

Alteraciones convulsivas

Los efectos colaterales de Neuryl que ocurren con mayor frecuencia se refieren a la depresión del SNC. La experiencia en el tratamiento de convulsiones demostró que ocurrió somnolencia en aproximadamente el 50% de los pacientes y ataxia en aproximadamente el 30%. En algunos casos, estos pueden disminuir con el tiempo. Trastornos del comportamiento se observaron en aproximadamente el 25% de los pacientes. Otros, listados por sistema, son:

Neurológicos

Movimientos oculares anormales, afonía, movimientos coreiformes, coma, diplopía, disartria, disdiadoquinesia, aspecto de “mirada vidriosa”, cefaleas, hemiparesia, hipotonía, nistagmus, depresión respiratoria, habla distorsionada, temblor, vértigo.

Psiquiátricos

Confusión, depresión, amnesia, alucinaciones, histeria, aumento de la libido, insomnio, psicosis (es posible que los efectos sobre el comportamiento ocurran en pacientes con antecedentes de alteraciones psiquiátricas). Se observaron las siguientes reacciones paradójales: excitabilidad, irritabilidad, comportamiento agresivo, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, alteraciones del sueño, pesadillas y sueños vívidos.

Respiratorios

Congestión torácica, rinorrea, falta de aire, hipersecreción en vía respiratoria superior.

Cardiovascular

Palpitaciones.

Dermatológicas

Caída del cabello, hirsutismo, erupción en piel, edema de tobillos y facial.

Gastrointestinales

Anorexia, lengua saburral, constipación, diarrea, sequedad de boca, encopresis, gastritis, aumento del apetito, náuseas, dolor de encías.

Genitourinarias

Disuria, enuresis, nicturia, retención urinaria.

Musculo esqueléticas

Debilidad muscular, dolores.

Miscelánea

Deshidratación, deterioro general, fiebre, linfadenopatía, pérdida o aumento de peso.

Hematopoyéticos

Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Hepáticos

Hepatomegalia, aumento transitorio de transaminasas séricas y fosfatasa alcalina.

Trastorno de angustia

La frecuencia establecida de eventos adversos representa la proporción de individuos que experimentaron al menos una vez, un evento adverso emergente del tratamiento. Un evento se consideró emergente del tratamiento si ocurrió por primera vez o empeoró mientras recibía tratamiento luego de la evaluación basal.

Hallazgos adversos observados en el corto plazo en estudios sobre tratamiento de trastorno de angustia, controlados con placebo

Eventos adversos asociados con la discontinuación del tratamiento

En general, la incidencia de discontinuación debido a eventos adversos fue del 17% con Clonazepam en comparación con el 9% con placebo en los datos combinados de dos estudios de 6 y 9 semanas. Los eventos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con la discontinuación y un índice de abandono de dos o más veces para Clonazepam que para placebo, incluyeron los siguientes:

Tabla 2. Eventos adversos más comunes ($\geq 1\%$) asociados con discontinuación del tratamiento.

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

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de 1% o más entre los pacientes tratados con Clonazepam

La tabla 3 enumera la incidencia, redondeada al porcentual más próximo, de los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron durante el tratamiento agudo del trastorno de pánico, obtenidos de la combinación de dos estudios de 6 y 9 semanas. Se incluyen los eventos informados en el 1% o más de los pacientes tratados con Clonazepam (dosis variando entre 0,5 y 4 mg/día) y para los cuales la incidencia fue mayor que en los pacientes tratados con placebo.

La persona que prescribe debe ser consciente que los números de la tabla 3 no pueden utilizarse para predecir la incidencia de efectos colaterales en el curso de la práctica médica habitual donde las características de los pacientes y otros factores difieren de aquellos que

prevalecieron en los estudios clínicos. En forma similar, las frecuencias citadas no se pueden comparar con los números obtenidos de otras investigaciones clínicas que involucren diferentes tratamientos, usos e investigadores. Sin embargo, los números citados, si suministran al médico tratante alguna base para estimar la contribución relativa de los factores medicamentosos y no medicamentosos sobre la incidencia de los efectos colaterales en la población estudiada.

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento en los estudios clínicos de 6 y 9 semanas controlados con placebo*.

Dosis diaria máxima de Clonazepam						
Evento adverso por sistema corporal	< 1 mg n = 96 %	1 ≤ 2 mg n = 129 %	2 ≤ 3 mg n = 113 %	≥ 3 mg n = 235 %	Todos los grupos con Clonazepam n = 574 %	Placebo n = 294 %
Sistema nervioso central y periférico						
Somnolencia†	26	35	50	36	37	10
Mareos	5	5	12	8	8	4
Coordinación anormal†	1	2	7	9	6	0
Ataxia†	2	1	8	8	5	0
Disartria†	0	0	4	3	2	0
Psiquiátricas						
Depresión	7	6	8	8	7	1
Alteración de la memoria	2	5	2	5	4	2
Nerviosismo	1	4	3	4	3	2
Disminución de la capacidad intelectual	0	2	4	3	2	0
Labilidad emocional	0	1	2	2	1	1
Disminución de la libido	0	1	3	1	1	0
Confusión	0	3	3	1	1	0
Sistema respiratorio						
Infección de tracto respiratorio superior†	10	10	7	6	8	4
Sinusitis	4	2	8	4	4	3
Rinitis	3	2	4	2	2	1
Tos	2	2	4	0	2	0
Faringitis	1	1	3	2	2	1
Bronquitis	1	0	2	2	1	1

Dosis diaria máxima de Clonazepam						
Evento adverso por sistema corporal	< 1 mg n = 96 %	1 ≤ 2 mg n = 129 %	2 ≤ 3 mg n = 113 %	≥ 3 mg n = 235 %	Todos los grupos con Clonazepam n = 574 %	Placebo n = 294 %
Sistema gastrointestinal						
Constipación†	0	1	5	3	2	2
Disminución del apetito	1	1	0	3	1	1
Dolor abdominal†	2	2	2	0	1	1
Cuerpo entero						
Fatiga	9	6	7	7	7	4
Reacción alérgica	3	1	4	2	2	1
Musculoesquelético						
Mialgia	2	1	4	0	1	1
Alteraciones inmunológicas						
Influenza	3	2	5	5	4	3
Sistema urinario						
Aumento de la frecuencia miccional	1	2	2	1	1	0
Infección del tracto urinario†	0	0	2	2	1	0
Trastornos visuales						
Visión borrosa	1	2	3	0	1	1
Sistema reproductor ‡						
Femenino						
Dismenorrea	0	6	5	2	3	2
Colpitis	4	0	2	1	1	1
Masculino						
Eyacuación retardada	0	0	2	2	1	0
Impotencia	3	0	2	1	1	0

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

† Indica que el valor P en la prueba de tendencia de dosis (Cochran-Mantel-Haenszel) para la incidencia de eventos adversos fue ≤ 0,10.

‡ Los denominadores para eventos en el sistema reproductor específico para un sexo son: n = 240 (Clonazepam), 102 (placebo) para hombres y 334 (Clonazepam), 192 (placebo) para mujeres.

Eventos adversos comúnmente observados

Tabla 4. Incidencia de eventos adversos comúnmente observados* en tratamiento agudo en estudios combinados de 6 y 9 semanas.

Evento adverso	Clonazepam (n = 574)	Placebo (n = 294)
Somnolencia	37%	10%
Depresión	7%	1%
Alteración de la coordinación	6%	0%
Ataxia	5%	0%

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

Síntomas depresivos emergentes del tratamiento

En la combinación de los dos estudios a corto plazo controlados con placebo, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido “depresión” se informaron en el 7% de los pacientes tratados con Clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo, sin ningún patrón claro de relación con la dosis. En estos mismos estudios, los eventos adversos clasificados bajo el término preferido “depresión” se informaron como causantes de discontinuación en el 4% de los pacientes tratados con Clonazepam en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo. Aunque estos hallazgos son notables, los datos de la escala de calificación de la depresión de Hamilton (HAM-D) recolectados en estos estudios revelaron una mayor declinación en el puntaje HAM-D en el grupo tratado con Clonazepam que en el grupo tratado con placebo, sugiriendo que los pacientes tratados con Clonazepam no experimentaban empeoramiento ni emergencia de depresión clínica.

Otros eventos adversos observados durante la evaluación anterior a la comercialización de Clonazepam en el trastorno de pánico

Los eventos son categorizados por sistema corporal y listados en orden de frecuencia decreciente. Estos eventos adversos se informaron con poca frecuencia, definido como ocurrencia en 1/100 a 1/1000 pacientes.

Cuerpo entero: aumento de peso, accidente, disminución de peso, herida, edema, fiebre, escalofríos, abrasiones, edema de tobillo, edema de pie, edema periorbital, lesión, malestar, dolor, celulitis, inflamación localizada.

Alteraciones cardiovasculares: dolor de pecho, hipotensión postural, palpitaciones.

Alteraciones del sistema nervioso central y periférico: migraña, parestesias, embriaguez, sensación de enuresis, paresia, temblor, ardor en piel, caída, aturdimiento, ronquera, hiperactividad, hipoestesia, lengua torpe, contracturas.

Alteraciones del sistema gastrointestinal: molestia abdominal, inflamación gastrointestinal, molestia en estómago, dolor de dientes, flatulencia, pirosis, aumento de salivación, alteración en dientes, aumento de la frecuencia de movimientos intestinales, dolor pelviano, dispepsia, hemorroides.

Alteraciones de la audición y vestibulares: vértigo, otitis, dolor de oídos, cinetosis.

Alteraciones metabólicas y nutricionales: sed, gota.

Alteraciones del sistema musculoesquelético: dolor de espaldas, fractura traumática, esguince y torceduras, dolor en piernas, dolor de nuca, calambres musculares, calambres

en piernas, dolor en tobillos, dolor en hombros, tendinitis, artralgia, hipertonía, lumbalgia, dolor en pies, dolor mandibular, dolor en rodillas, edema de rodillas.

Alteraciones de las plaquetas, sangrado y coagulación: sangrado en piel.

Alteraciones psiquiátricas: insomnio, desinhibición orgánica, ansiedad, despersonalización, sueños excesivos, pérdida de la libido, aumento del apetito, aumento de la libido, disminución de reacción, reacción agresiva, apatía, falta de atención, excitación, enojo, hambre anormal, ilusiones, pesadillas, alteraciones del sueño, ideación suicida, bostezos.

Alteraciones reproductivas, mujeres: dolor en mamas, irregularidad menstrual.

Alteraciones reproductivas, hombres: disminución de la eyaculación.

Alteraciones inmunológicas: infección micótica, infección viral, infección estreptocócica, infección por herpes simple, infección por mononucleosis, moniliasis.

Alteraciones del sistema respiratorio: estornudos excesivos, ataque de asma, disnea, sangrado nasal, neumonía, pleuresía.

Alteraciones en la piel y anexos: erupción acneica, alopecia, xerodermia, dermatitis de contacto, tuforadas, prurito, reacción pustular, ardor en piel, alteración en la piel.

Alteraciones de los sentidos: pérdida del gusto.

Alteraciones del sistema urinario: disuria, cistitis, poliuria, incontinencia urinaria, disfunción vesical, retención urinaria, sangrado del tracto urinario, decoloración de la orina.

Alteraciones vasculares: tromboflebitis de miembros inferiores.

Alteraciones de la visión: irritación ocular, alteración visual, diplopía, fasciculación ocular, orzuelo, defecto del campo visual, xeroftalmia.

Posología y método 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 0,250 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 niños mayores de 10 años (o más de 30 kg de peso)

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

De ser necesario, esta dosis puede aumentarse 0,5 a 1 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.

Dosis máxima: 20 mg por día.

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 de mantenimiento necesaria.

Alcanzada la dosis de mantenimiento, puede administrarse la misma en 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.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Efecto del Clonazepam sobre la farmacocinética de otros fármacos

No parece que Clonazepam altere la farmacocinética de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital. El efecto de Clonazepam sobre el metabolismo de otros fármacos no ha sido investigado.

Efectos de otros fármacos sobre la farmacocinética de Clonazepam

Los informes bibliográficos sugieren que la ranitidina, un agente que disminuye la acidez del estómago, no altera en forma importante la farmacocinética de Clonazepam.

En un estudio en el cual se administró 2 mg de Clonazepam en forma de comprimido oral de desintegración, con o sin propantelina (un agente anticolinérgico con múltiples efectos sobre el tracto gastrointestinal) a voluntarios sanos, el área bajo la curva (ABC) de Clonazepam fue un 10% menor y la $C_{máx}$ de Clonazepam fue un 20% menor cuando el comprimido de desintegración oral se administró con propantelina, en comparación a cuando se administró solo.

La fluoxetina no afecta la farmacocinética del Clonazepam. Los inductores del citocromo P450 tal como la fenitoína, carbamazepina y el fenobarbital, inducen el metabolismo del Clonazepam, causando una disminución de aproximadamente el 30% en los niveles plasmáticos de Clonazepam. Aunque no se efectuaron estudios clínicos, en vista a la actividad del citocromo P450 de la familia 3A en el metabolismo del Clonazepam, los inhibidores de este sistema enzimático, en especial los antifúngicos orales, se deben utilizar con precaución en pacientes que reciben Clonazepam.

Interacciones farmacodinámicas

La acción depresora sobre el SNC de las benzodiacepinas puede ser potenciada por el alcohol, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos no barbitúricos, agentes ansiolíticos, fenotiacinas, clase tioxantenos y butirofenona de agentes antipsicóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa y antidepresivos tricíclicos, y por otros medicamentos anticonvulsivantes.

Uso en Embarazo y lactancia:

Efectos teratogénicos

Embarazo categoría D (ver “ADVERTENCIAS”).

Trabajo de parto y parto

El efecto de Neuryl sobre el trabajo de parto y el parto en seres humanos no se estudió en forma específica; sin embargo, se informaron complicaciones perinatales en niños nacidos de madres que estaban recibiendo benzodiacepinas en el embarazo tardío, incluyendo hallazgos sugestivos de exceso de exposición a benzodiacepinas o fenómenos de privación (ver “ADVERTENCIAS”).

Lactancia

Las madres que recibe Neuryl no deben amamantar a sus bebés.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Este medicamento, incluso utilizándolo adecuadamente, puede modificar la capacidad de reacción en la conducción de vehículos o la operación de maquinaria

Sobredosis:

En caso de sobredosis o intoxicación, la sintomatología clínica varía entre un paciente y otro, de acuerdo con la edad, la respuesta al fármaco y el peso corporal. Estas manifestaciones pueden oscilar entre un cansancio leve asociado a cefalea hasta un severo cuadro de ataxia, somnolencia, estupor, depresión respiratoria, colapso circulatorio y finalmente coma.

En caso de una intoxicación, deberán controlarse los signos vitales: respiración, frecuencia del pulso y presión arterial. Realizar un lavado gástrico, hidratación y medidas generales de apoyo. En caso de hipotensión, deberán administrarse agentes simpaticomiméticos.

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

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

Propiedades farmacodinámicas:

Acción farmacológica

La experimentación en animales y estudios electroencefalográficos en el hombre, han mostrado que el Clonazepam produce inhibición del foco epileptógeno cortical y subcortical impidiendo la generalización de la actividad convulsivante.

El fármaco potencializa el efecto inhibitor presináptico y postsináptico del ácido gammaaminobutírico en el sistema nervioso central (SNC). De este modo, se atenúa la excitación excesiva mediante retroacciones negativas, sin que sean afectadas otras actividades neuronales fisiológicas.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Luego de la administración por vía oral, el Clonazepam es rápida y completamente absorbido. La biodisponibilidad absoluta del Clonazepam es casi del 90%. Las concentraciones máximas (C_{máx}) del Clonazepam son alcanzadas entre 1 a 4 horas después de la administración oral. El Clonazepam se une aproximadamente en un 85% a las proteínas plasmáticas.

El Clonazepam es ampliamente metabolizado, sólo un porcentaje menor al 2% de Clonazepam inalterado es excretado por orina. La biotransformación ocurre principalmente por reducción del grupo 7-nitro al derivado 7-amino. Este derivado puede ser acetilado,

hidroxilado y glucuronizado. El citocromo P450, incluyendo el CYP3A, puede jugar un importante rol en la reducción y oxidación del Clonazepam. La vida media de eliminación del Clonazepam es típicamente de 30 a 40 horas. La farmacocinética del Clonazepam es dosis dependiente a través de todo su rango de dosificación. No hay evidencias de que el Clonazepam induzca su propio metabolismo ni el de otras drogas en humanos.

Farmacocinética en poblaciones especiales: no se han llevado a cabo estudios controlados que estudien la influencia de la edad y del género sobre la farmacocinética del Clonazepam. Ni tampoco han sido estudiados los efectos de la enfermedad renal o hepática sobre su farmacocinética. Debido a que el Clonazepam experimenta metabolismo hepático, es posible que las hepatopatías afecten su eliminación. Por lo cual se recomienda precaución al administrarlo en estos casos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2016.