CLONAZEPAM

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido 0,5mg e 2mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

clonazepam

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido 0,5mg ou 2mg: Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 0,5mg contém:

clonazepam.....0,5mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, corante óxido de ferro amarelo, corante óxido de ferro vermelho, croscarmelose sódica, lactose e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 2mg contém:

clonazepam.....2mg

Excipientes: amido, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose e estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico

O **clonazepam** está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epilépticas mioclônicas, acinéticas, ausências típicas (pequeno mal), ausências atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut). O **clonazepam** está indicado como medicação de segunda linha em espasmos infantis (Síndrome de West).

Em crises epilépticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, **clonazepam** está indicado como tratamento de terceira linha.

Transtornos de ansiedade

Como ansiolítico em geral.

Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.

Fobia social.

Transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.

Depressão maior: como adjuvante de antidepressivos (depressão ansiosa e na fase inicial de tratamento).

Emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio: como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia.

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises epilépticas do tipo ausência em pacientes refratários à terapia convencional.

É também efetivo no controle da epilepsia precipitada por estímulo sensorial, como a epilepsia fotomioclônica ou epilepsia de "leitura".[1, 2]

Crises parciais complexas e focais respondem melhor ao clonazepam, em comparação a outros fármacos. Embora clonazepam seja tão eficaz quanto diazepam no tratamento de *status epilepticus*, seu uso é limitado, por causa do efeito depressor no sistema cardiorrespiratório.

Estudos demonstraram que a terapêutica com clonazepam permite a redução ou interrupção de outro anticonvulsivante já em uso.[3, 4, 5]

Clonazepam não é efetivo no tratamento de mioclonia pós-anóxica, porém é eficaz na epilepsia mioclônica e no controle de movimentos mioclônicos com disartria. [6, 7]

Em crianças, clonazepam é eficaz no tratamento de convulsões motoras menores e crises tipo "pequeno mal" refratárias nas doses de 0,05 a 0,3mg/kg/dia, divididas em doses, reduzindo as crises em até 70% dos pacientes.[8, 9]

Transtornos de ansiedade

A terapêutica com clonazepam é eficaz para o tratamento de transtorno do pânico a curto prazo com ou sem agorafobia.[10] O uso de clonazepam por mais de nove semanas não foi avaliado. A eficácia em crianças abaixo de 18 anos não foi estabelecida. [11]

O tratamento da fobia com o uso de clonazepam é eficaz. [12]

Transtornos do humor

Estudos demonstraram que o uso de clonazepam reduz os sintomas de mania em pacientes em surto. [13]

A terapêutica com clonazepam na dose de 1,5 a 6mg/dia foi eficaz no tratamento da depressão em 81% dos casos, com início do efeito ocorrendo a partir da primeira semana de tratamento. [14] Quando adicionado à fluoxetina, o uso de clonazepam na dose de 0,5 a 1mg, ao deitar-se, mostrou-se superior ao uso de fluoxetina como monoterapia. Esse efeito foi observado nas primeiras semanas de tratamento. [15]

Emprego em síndromes psicóticas

A eficácia de clonazepam no tratamento de acatisia tem sido demonstrada em relato de casos. [16]

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

O uso de clonazepam na dose de 0,5 a 2mg, ao deitar-se, mostrou-se efetivo na síndrome das pernas inquietas, reduzindo de modo significativo os movimentos das pernas, melhorando assim o padrão de sono analisado por polissonografia. [17]

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio

Clonazepam é efetivo no tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio. [18]

Tratamento da síndrome da boca ardente

O uso de clonazepam no tratamento da síndrome da boca ardente de etiologia desconhecida resultou em melhora dos sintomas em 70% dos pacientes. [19]

Referências bibliográficas:

1) Watson P: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1983; 33:117.

2) Lope ES & Tanarro FJH: clonazepam therapy in a case of primary reading epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39:455.

3) Hall JH & Marshall PC: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1980; 30:550.

4) Rail LR: Treatment of self-induced photic epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973; 9:121.

5) Bladin P: The use of clonazepam and anticonvulsan - clinical evaluation. *Med J Aust* 1973; 1:683.

6) Fazio C, Manfredi M & Piccinelli A: Treatment of epileptic seizures with clonazepam: a reappraisal. *Arch Neurol* 1975; 32:304-307.

7) Birket-Smith E, Lund M, Mikkelsen B et al: A controlled trial on RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):18-25.

8) Mikkelsen B & Birket-Smith E: A clinical study of the benzodiazepine RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):91-96.

9) Lehtovaara R: A clinical trial with clonazepam (RO5-4023). *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):77.

10) Moroz G & Rosenbaum JF: Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:604-612.

11) Kutcher SP & MacKenzie S: Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:299-301.

12) Connor KM, Davidson JRT, Potts NLS et al: Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:373-378.

13) Chouinard G, Young SN & Annable L: Antimanic effect of clonazepam. *Biologic Psychiatry* 1983; 4:451-466.

14) Kishimoto A, Kamata K, Sugihara T et al: Treatment of depression with clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:81-86.

15) Smith WT, Londborg PD, Glaudin V et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.

16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001950. Review.

17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679-1681.

18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002, 8:50-53.

19) Grushka M, Epstein J, Mott A et al: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557-561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo de íon cloreto pós-sináptico transmembrana.

Há também dados em animais que demonstram um efeito de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de

atividade paroxística, incluindo o aparecimento de ondas pontiagudas e descarga de ondas na ausência de convulsões (pequeno mal), ondas lentas pontiagudas, ondas pontiagudas generalizadas, espículas temporais ou de outra localização, bem como espículas e ondas irregulares.

As anormalidades generalizadas do eletroencefalograma são suprimidas mais regularmente que as anormalidades focais. De acordo com esses achados, clonazepam apresenta efeitos benéficos em epilepsias generalizadas e focais.

Farmacocinética

Absorção

Clonazepam é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral de **clonazepam** comprimidos. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1−4 horas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 90%, com grandes diferenças entre indivíduos. Os comprimidos de **clonazepam** são bioequivalentes à solução oral com relação à extensão de absorção do clonazepam, enquanto a taxa de absorção é ligeiramente mais lenta para os comprimidos.

As concentrações plasmáticas de clonazepam no estado de equilíbrio, para um esquema de administração de uma dose/dia, são três vezes maiores que aquelas obtidas com uma única dose oral. As taxas previstas de acúmulo para regimes diários de duas vezes e três vezes são 5 e 7, respectivamente. Após doses orais múltiplas de 2 mg, três vezes ao dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio pré-dose de clonazepam atingiram uma média de 55 ng/mL. A relação entre a concentração plasmática e dose administrada de clonazepam é linear. As concentrações plasmáticas anticonvulsivantes alvo de clonazepam variam de 20 a 70 ng/mL. Efeitos tóxicos graves, incluindo frequência elevada de crises, ocorreram na maioria dos pacientes com concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio acima de 100 ng/mL. Em pacientes com distúrbios de pânico; as concentrações efetivas de clonazepam na redução da frequência de ataques de pânico foram de aproximadamente 20 ng/mL.

Distribuição

Clonazepam distribui-se rapidamente a vários órgãos e tecidos corporais, com captação preferencial pelas estruturas cerebrais.

O volume médio de distribuição de clonazepam é estimado em cerca de 3 L/kg. A meia-vida de distribuição é aproximadamente 0,5 – 1 hora. A ligação às proteínas plasmáticas de clonazepam é entre 82% e 86%.

Metabolismo

Clonazepam é eliminado por biotransformação, com a eliminação subsequente de metabólitos na urina e bile. A biotransformação ocorre, principalmente, pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino. O principal metabólito é o 7-amino-clonazepam, que tem apresentado apenas discreta atividade anticonvulsivante. Foram também identificados quatro outros metabólitos que estão presentes em proporção muito pequena: o produto pode ser acetilado para formar 7-acetamido-clonazepam ou glucuronizado. O 7-acetamido-clonazepam e o 7- amino-clonazepam podem ser adicionalmente oxidados e conjugados.

Os citocromos P-450 da família 3A desempenham importante papel no metabolismo de clonazepam, particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos ou fracamente ativos.

Os metabólitos estão presentes na urina sob a forma livre e como componentes conjugados (glucuronídeo e sulfato).

Eliminação

A meia-vida de eliminação é de 30 a 40 horas e é independente da dose. A depuração é cerca de 55 mL/min independente do sexo, mas os valores normalizados por peso diminuem com o aumento do peso corporal. Cinquenta por cento a 70% da dose oral de clonazepam é excretada na urina e 10% a 30% nas fezes, quase exclusivamente sob a forma livre ou de metabólitos conjugados. Menos de 2% de clonazepam inalterado aparece na urina.

Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose independente. Em voluntários participantes

de estudos com dose múltipla, as concentrações plasmáticas de clonazepam são proporcionais à dose. A farmacocinética de clonazepam após a administração repetida é previsível por estudos de dose única.

Isso não representa evidência de que clonazepam induz seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outros medicamentos em humanos.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética do clonazepam. Com base nos critérios farmacocinéticos, não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal.

Insuficiência hepática

A ligação de clonazepam às proteínas plasmáticas em pacientes cirróticos é significativamente diferente daquela em indivíduos saudáveis (fração livre 17,1 ± 1,0% vs 13,9 ± 0,2%).

Embora a influência da insuficiência hepática na farmacocinética de clonazepam não tenha sido adicionalmente investigada, a experiência com outra nitrobenzodiazepina (nitrazepam) intimamente relacionada indica que a depuração do clonazepam não ligado pode ser reduzida na cirrose hepática.

Pacientes idosos

A farmacocinética de clonazepam em idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos

Em geral, a cinética de eliminação em crianças é similar àquela observada em adultos.

Após doses terapêuticas em crianças (0,03 – 0,11 mg/kg), as concentrações séricas encontraram-se na mesma faixa (13 – 72 ng/mL) das concentrações efetivas em adultos.

Em recém-nascidos, os valores de depuração são dependentes da idade pós-natal. Os valores de meia vida de eliminação em recém-nascidos são da mesma magnitude daqueles relatados em adultos.

Em crianças, foram reportados valores de depuração de 0,42 ± 0,32 mL/min/kg (idade de 2 – 18 anos) e 0,88 ± 0,4 mL/min/kg (idade de 7 – 12 anos). Estes valores reduziram com o aumento do peso corporal. A dieta cetogênica em crianças não afeta as concentrações de clonazepam.

Estudos pré-clínicos

Carcinogenicidade, mutagenicidade, infertilidade: não foram realizados estudos de carcinogenicidade com clonazepam, porém um estudo com o medicamento oral administrado cronicamente por 18 meses em ratos não revelou nenhum tipo de tumor relacionado ao clonazepam em doses testadas até 300 mg/kg/dia. Adicionalmente, não há evidência de potencial mutagênico, conforme confirmado pelos três testes de reparo (rec. Pol, Uvr.) e testes de reversão (Ames) ambos *in vitro* ou em ratos (*in vitro / in vivo*). Em estudo de fertilidade de duas gerações com clonazepam administrado oralmente para ratos em doses de 10 ou 100 mg/kg/dia, foi constatada diminuição do número de gravidez e diminuição da sobrevivência de crias até desmamar. Esses efeitos não foram observados em nível de dose de 5 mg/kg/dia.

Teratogenicidade: não foram observados efeitos adversos maternos ou embriofetais em ratos e camundongos, após administração de clonazepam oral, durante a organogênese, em doses de até 20 ou 40 mg/kg/dia, respectivamente. Em vários estudos em coelhos, após administração de doses de clonazepam de até 20 mg/kg/dia, foi observada baixa incidência, não relacionada à dose, de um padrão de malformações similares [palato fendido, pálpebra aberta, alterações no osso esterno (estérnebra) e imperfeições dos membros].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, a pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento hepático grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática.

O **clonazepam** comprimidos e gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apneia do sono.

O **clonazepam** é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. O **clonazepam** pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações gerais

Pode ocorrer perda de efeito durante o tratamento com clonazepam.

Em alguns estudos, até 30% dos pacientes apresentaram perda da atividade anticonvulsivante, frequentemente dentro de três meses iniciais da administração. Em alguns casos, o ajuste de dose pode restabelecer a eficácia.

Comprometimento hepático: os benzodiazepínicos podem ter um papel que contribui para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática no comprometimento hepático grave. Deve-se ter cautela especial ao administrar **clonazepam** a pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (vide item "Contraindicações").

Insuficiência renal: os metabólitos de **clonazepam** são excretados pelos rins. Para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração do medicamento a pacientes com insuficiência renal.

Sistema nervoso central (SNC), psicose e depressão: **clonazepam** deve ser usado com cautela especial em pacientes com ataxia. O uso de benzodiazepínicos não é recomendado para o tratamento primário de doença psicótica. Pacientes com histórico de depressão e / ou tentativas de suicídio devem ser mantidos sob supervisão rigorosa.

Miastenia grave: assim como ocorre com qualquer substância com propriedades depressoras do SNC e / ou relaxantes musculares, é necessário ter cautela especial ao administrar **clonazepam** a um paciente com miastenia grave.

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC: o uso concomitante de **clonazepam** com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado, visto que possuem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de **clonazepam**, possivelmente incluindo sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e / ou respiratória clinicamente relevante (vide itens "Interações Medicamentosas" e "Superdose"). O **clonazepam** deve ser utilizado com cautela especial em caso de intoxicação aguda com álcool ou drogas.

Reações psiquiátricas e "paradoxais": sabe-se que ocorrem reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos ao utilizar benzodiazepínicos (vide item "Reações Adversas – Pós-comercialização"). Caso tais reações ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

Amnésia: pode ocorrer amnésia anterógrada com o uso de benzodiazepínicos em doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses mais altas.

Apneia do sono: o uso de benzodiazepínicos não é recomendado em pacientes com apneia do sono devido a possíveis efeitos aditivos na depressão respiratória. Portanto, **clonazepam** oral não deve ser usado para transtorno do pânico em pacientes com apneia do sono. Em caso de ataque de pânico agudo, clonazepam parenteral deve ser administrado apenas se o paciente for monitorado rigorosamente (vide item "Contraindicações"). A ocorrência de apneia do sono parece ser mais comum em pacientes com epilepsia e a relação entre apneia do sono, ocorrência de crise e hipóxia pós-ictal precisa ser levada em consideração tendo em vista a sedação induzida por benzodiazepínicos e a depressão

respiratória. Portanto, clonazepam deve ser usado apenas em pacientes epilépticos com apneia do sono quando o benefício esperado superar o possível risco.

Distúrbios respiratórios: a dose de **clonazepam** deve ser ajustada com cuidado de acordo com as necessidades individuais em pacientes com doença preexistente do sistema respiratório (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica).

Epilepsia: a dose de **clonazepam** deve ser ajustada com cautela de acordo com as necessidades individuais em pacientes em tratamento com outros medicamentos de ação central ou agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (vide item "Interações Medicamentosas"). Medicamentos anticonvulsivantes, incluindo **clonazepam**, não devem ser descontinuados abruptamente em pacientes com epilepsia, visto que isso pode ocasionar um estado epiléptico. Quando na opinião do médico houver a necessidade de diminuir ou descontinuar a dose, isso deve ser feito gradualmente.

Quando usado em pacientes nos quais coexistem vários tipos de distúrbios epilépticos, **clonazepam** pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal). Isso pode requerer a adição de anticonvulsivantes adequados ou aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valproico e **clonazepam** pode causar estado epiléptico de pequeno mal.

Intolerância à lactose: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção da glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Porfiria: em pacientes com porfiria, **clonazepam** deve ser usado com cautela, pois pode apresentar um efeito porfirogênico.

Abuso e dependência do medicamento

O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica (vide item "Reações adversas"). O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e com a duração do tratamento e também é maior em pacientes com antecedentes médicos de álcool e/ou abuso de drogas. Foi relatada a ocorrência de abuso em indivíduos com abuso de outras drogas. **clonazepam** deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. Uma vez que a dependência se desenvolve, a descontinuação brusca do tratamento será acompanhada pelos sintomas de abstinência. Durante tratamentos prolongados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver, especialmente com doses elevadas, quando a dose diária for reduzida rapidamente ou descontinuada bruscamente. Os sintomas incluem psicoses, distúrbio comportamental, tremor, sudorese, agitação, distúrbios do sono e ansiedade, cefaleia, diarreia, dores musculares, câimbras, extrema ansiedade, tensão, cansaço, inquietação, alteração de humor, confusão, irritabilidade e convulsões epiléticas, que podem ser associadas à doença de base. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias, hipersensibilidade à luz, ruídos ou ao contato físico ou alucinações. Uma vez que o risco dos sintomas de abstinência é maior após descontinuação brusca do tratamento, a retirada brusca do medicamento deve ser evitada, e o tratamento – mesmo de curta duração – deve ser interrompido pela redução gradativa da dose diária.

Os sintomas de descontinuação mais graves foram normalmente limitados àqueles pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (por exemplo, disforia e insônia) foram relatados após a descontinuação abrupta de benzodiazepínicos administrados continuamente em níveis terapêuticos durante vários meses.

Consequentemente, após a terapia prolongada, a interrupção abrupta deve ser geralmente evitada, e deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide item "Posologia e Modo de Usar"). Os indivíduos predispostos a adquirir dependência (como os viciados em drogas ou álcool) devem ser vigiados com cuidado, quando recebem clonazepam ou outros agentes psicotrópicos, por causa da pré-disposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.

Distúrbio epiléptico

Trabalhos recentes sugerem uma associação entre o uso de medicamentos anticonvulsivantes por mulheres com epilepsia e a incidência elevada de deficiência congênita nas crianças nascidas dessas mulheres. Os dados são mais abrangentes em relação à difenil-hidantoína e ao fenobarbital, mas esses também são os anticonvulsivantes prescritos mais comumente. Relatórios menos sistemáticos ou históricos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos anticonvulsivantes conhecidos.

Os estudos que sugerem uma elevada incidência de deficiências congênitas em crianças nascidas de mulheres epilépticas tratadas com medicamentos anticonvulsivantes não podem ser considerados adequados para provar uma relação de causa/efeito definitiva. Existem problemas metodológicos intrínsecos para a obtenção de dados adequados sobre teratogenicidade em humanos. Também existe a possibilidade de outros fatores, por exemplo, fatores genéticos ou a própria condição epiléptica, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos, em relação à causa de defeitos congênitos.

A grande maioria das gestantes em uso de medicação anticonvulsivante gera crianças normais. É importante notar que os medicamentos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados em pacientes para os quais o medicamento é administrado para prevenir ataques epilépticos, por causa da forte possibilidade de precipitar estados epilépticos, com hipóxia e risco de morte. Em casos individuais, em que a gravidade e frequência da disfunção epiléptica permitem a interrupção do medicamento, sem que isso represente sério risco para a paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez, embora não se possa dizer com confiança que mesmo ataques epilépticos moderados não possam representar perigo para o desenvolvimento do embrião ou feto. Essas informações devem ser consideradas no tratamento ou aconselhamento de mulheres epilépticas com potencial para engravidar.

A administração de doses elevadas no último trimestre da gestação ou durante o trabalho de parto pode causar irregularidade nos batimentos cardíacos do feto, hipotermia, hipotonia, depressão respiratória moderada e dificuldade de sucção no recém-nascido. Deve-se levar em consideração que tanto a gestação quanto a descontinuação do medicamento podem causar exacerbação da epilepsia.

Testes laboratoriais: Recomenda-se realizar exames de sangue periódicos e testes da função hepática durante a terapia a longo prazo com **clonazepam**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso

Mesmo quando administrado do modo recomendado, clonazepam pode causar lentidão de reações, de tal modo que a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas seja alterada. Esse efeito é agravado pelo consumo de álcool. Portanto, deve-se evitar dirigir, operar máquinas e exercer outras atividades perigosas, pelo menos nos primeiros dias do tratamento. A decisão sobre essa questão depende do médico e deve ser baseada na resposta do paciente ao tratamento e na dose recomendada ao paciente (vide itens “Interações Medicamentosas” e “Reações Adversas”).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que clonazepam possa causar *doping.*

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

clonazepam somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.

Em diversos estudos, foi sugerida malformação congênita associada ao uso de medicamentos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido) (vide item “Interações Medicamentosas – Distúrbio epiléptico”). O clonazepam só deve ser administrado a gestantes se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto. Deve ser considerada a possibilidade de que uma mulher em idade fértil pode estar grávida por ocasião do início da

terapia. Caso este medicamento seja usado durante a gravidez, a paciente deve ser avisada do perigo potencial ao feto. As pacientes também devem ser avisadas que, se engravidarem ou pretenderem engravidar durante a terapia, devem consultar seu médico sobre a possibilidade de descontinuar o medicamento.

Sintomas de retirada em recém-nascidos foram relatados ocasionalmente com o uso de benzodiazepínicos.

Lactação

Embora tenha sido mostrado que clonazepam é excretado pelo leite materno apenas em pequenas quantidades, as mães submetidas ao tratamento com **clonazepam** não devem amamentar. Se houver absoluta indicação para o uso do medicamento, o aleitamento deve ser descontinuado.

Uso em crianças

Por causa da possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental tornarem-se aparentes somente depois de muitos anos, uma avaliação de risco / benefício do uso a longo prazo de **clonazepam** é importante em pacientes pediátricos que são tratados por distúrbios epilépticos.

O **clonazepam** pode causar aumento da salivação e das secreções brônquicas em lactentes e crianças pequenas.

Portanto, recomenda-se especial atenção para manter as vias aéreas livres.

Não há experiência de estudos clínicos com o **clonazepam** em pacientes com distúrbio do pânico com idade inferior a 18 anos.

Ocorreram sintomas de descontinuação do tipo barbiturato após a descontinuação de benzodiazepínicos (vide item "Abuso e dependência do medicamento").

Uso em idosos

Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos parecem ser maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens, mesmo em concentrações plasmáticas similares de benzodiazepínicos, possivelmente por causa de alterações relacionadas à idade em interações de receptores de medicamentos, mecanismos pós-receptor e função orgânica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O **clonazepam** pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos. A probabilidade de interações farmacocinéticas com esses outros medicamentos é baixa. Entretanto, a inclusão de mais um medicamento ao esquema de tratamento do paciente requer cuidadosa avaliação da resposta ao tratamento, porque há maior possibilidade de ocorrerem eventos adversos, tais como sedação e apatia. Nesses casos, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para atingir os efeitos ideais desejados.

Interações farmacocinéticas fármaco / fármaco (IFF): fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e, em menor grau, valproato podem aumentar a depuração de clonazepam, reduzindo assim as concentrações plasmáticas de clonazepam em até 38% durante o tratamento concomitante.

O clonazepam possui o potencial de influenciar as concentrações de fenitoína. Por causa da natureza bidirecional da interação clonazepam-fenitoína, observou-se que os níveis de fenitoína permaneceram inalterados, aumentaram ou diminuíram com a administração concomitante com clonazepam dependendo da dose e dos fatores do paciente.

O clonazepam por si só não induz as enzimas responsáveis pelo seu próprio metabolismo. As enzimas envolvidas no metabolismo de clonazepam não foram identificadas claramente, mas incluem CYP3A4. Os inibidores de CYP3A4 (por exemplo, fluconazol) podem comprometer o metabolismo de **clonazepam** e levar a concentrações e efeitos exagerados.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, sertralina (fraco indutor de CYP3A4) e fluoxetina (inibidor de CYP2D6) e o medicamento antiepiléptico felbamato (inibidor de CYP2C19; indutor de CYP3A4) não afetam a farmacocinética de clonazepam, quando administrados concomitantemente. A literatura sugere que a ranitidina, um agente que diminui a acidez estomacal, não altera de forma significativa a farmacocinética de clonazepam.

Interações farmacodinâmicas fármaco / fármaco (IFF): a combinação de **clonazepam** com ácido valproico pode causar crises epilépticas do tipo pequeno mal.

Efeitos colaterais aumentados como sedação e depressão cardiorrespiratória podem ocorrer também quando **clonazepam** é coadministrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool.

O álcool deve ser evitado por pacientes que recebem **clonazepam** (vide item "Advertências e Precauções" e "Superdose").

No tratamento combinado de medicamentos de ação central, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para obter efeito ótimo.

Interações fármaco / alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas. Em condições de sono laboratorial, cafeína e clonazepam têm efeitos mutuamente antagônicos, não tendo sido encontradas alterações sobre parâmetros relacionados ao sono (estágio de adormecimento e tempo total do sono), quando esses dois medicamentos são administrados simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvido no metabolismo de clonazepam, e pode contribuir para o aumento das concentrações plasmáticas do fármaco.

Interações fármaco / laboratório: interações com testes laboratoriais não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **clonazepam** comprimido deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O **clonazepam** comprimido 0,5mg apresenta-se na forma de comprimido circular plano vincado de coloração laranja manchetado.

O **clonazepam** comprimido 2mg apresenta-se na forma de comprimido circular plano vincado de coloração branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O **clonazepam** comprimidos: os comprimidos devem ser ingeridos por via oral, com um pouco de líquido não alcoólico.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia padrão

A posologia depende da indicação e deve ser individualizada, de acordo com a resposta clínica, tolerabilidade e idade do paciente.

Para garantir um ajuste ideal das doses, lactentes devem ser tratados com a forma farmacêutica em gotas. Os comprimidos de 0,5mg facilitam a administração de doses diárias mais baixas para adultos nas fases iniciais do tratamento. Recomenda-se, de modo geral, que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas, que poderão ser aumentadas conforme necessário. As doses insuficientes não produzem o efeito desejado, e, entretanto, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de **clonazepam**. Por isso, o ajuste apropriado da dose deve sempre ser realizado individualmente, de acordo com a indicação.

Uma dose oral única de **clonazepam** começa a ter efeito dentro de 30 a 60 minutos e continua eficaz por 6 a 8 horas em crianças e 8 a 12 horas em adultos.

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, nunca se deve dobrar a dose na próxima tomada. Em vez disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

Distúrbios epilépticos

Adultos

A dose inicial para adultos com crises epilépticas não deve exceder 1,5mg/dia, dividida em três doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,5 a 1mg, a cada três dias, até que as crises epilépticas estejam adequadamente controladas ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer incremento adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, dependendo da resposta. A dose diária máxima recomendada é de 20mg e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isso deve ser considerado antes de adicionar **clonazepam** ao regime anticonvulsivante existente.

Recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade ou 30kg de peso corpóreo)

O **clonazepam** é administrado por via oral. Para minimizar a sonolência, a dose inicial média para recém-nascidos e crianças deve estar entre 0,01 e 0,03mg/kg/dia, porém não deve exceder 0,05mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses diárias.

A dose não deve ser aumentada em mais que 0,25 a 0,5mg, a cada três dias, até que seja alcançada a dose diária de manutenção de 0,1 a 0,2mg/kg, a não ser que as crises epilépticas estejam controladas ou os efeitos colaterais sejam intoleráveis.

Crianças com idade entre 10 e 16 anos

Com base nas doses estabelecidas para crianças até 10 anos de idade (ver acima) e para os adultos (ver acima), recomenda-se para essa faixa etária o seguinte esquema: dose inicial de 1 a 1,5mg/dia, dividida em 2 a 3 doses. A dose pode ser aumentada em 0,25 a 0,5mg, a cada três dias, até que seja atingida a dose de manutenção individual (usualmente 3 a 6mg/dia).

Sempre que possível, a dose diária deve ser dividida em três doses iguais. Caso as doses não sejam divididas de forma equitativa, a maior dose deve ser administrada antes de o paciente se deitar. O nível da dose de manutenção é atingido após 1 a 3 semanas de tratamento. Quando o nível da dose de manutenção for atingido, a quantidade diária pode ser administrada em esquema de dose única à noite.

Antes de adicionar **clonazepam** a um esquema anticonvulsivante preexistente, deve-se considerar que o uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar em aumento dos eventos adversos.

Tratamento dos transtornos de ansiedade

Distúrbio do pânico: a dose inicial para adultos com distúrbio do pânico é de 0,5mg/dia, dividida em duas doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,25 a 0,5mg/dia, a cada três dias, até que o distúrbio do pânico esteja controlado ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer acréscimo adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta. A maioria dos pacientes pode esperar o equilíbrio desejado entre a eficácia e os efeitos colaterais com doses de 1 a 2mg/dia, mas alguns poderão necessitar de doses de até 4mg/dia. A administração de uma dose, antes de o paciente se deitar, além de reduzir a inconveniência da sonolência, pode ser desejável especialmente durante o início do tratamento. O tratamento deve ser descontinuado gradativamente, com a diminuição de 0,25mg/dia, a cada três dias, até que o medicamento seja totalmente descontinuado.

Como ansiolítico em geral: 0,25mg a 4,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 a 1,5mg/dia (dividida em 3 vezes ao dia).

Tratamento da fobia social: 0,25mg/dia até 6,0mg/dia (2,0mg, 3 vezes ao dia). Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,5mg/dia.

Tratamento dos transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar (tratamento da mania): 1,5 mg a 8mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0 mg/dia.

Depressão maior (como adjuvante de antidepressivos): 0,5 a 6,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0mg/dia.

Para o emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia: 0,5 mg a 4,5mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 e 3,0mg/dia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas: 0,5mg a 2,0 mg ao dia.

Tratamento dos movimentos periódicos das pernas durante o sono: 0,5mg a 2,0mg ao dia.

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio, como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia e outros: 0,5mg a 1,0mg ao dia (duas vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antivertiginoso, e doses diárias superiores a 1,0mg não são recomendáveis, pois podem exercer efeito contrário, ou seja, piorar a vertigem. O aumento da dose pode ser útil no tratamento de hipersensibilidade a sons intensos, pressão nos ouvidos e zumbido.

Tratamento da síndrome da boca ardente: 0,25 a 6,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0mg/dia.

Uso em idosos

A dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos (vide "Advertências e Precauções"). Deve-se ter especial cuidado durante a titulação.

Uso pediátrico

Com relação ao uso pediátrico do produto, considerando a documentação clínica existente, pode-se concluir que este medicamento pode ser utilizado, com segurança, em pediatria. Tem sido recomendado utilizar doses iniciais de 0,01 e 0,03mg/kg/dia, porém sem exceder 0,05mg/kg/dia, administrado em duas ou três doses.

Comprometimento hepático

Pacientes com comprometimento hepático grave não devem ser tratados com clonazepam (vide item "Contraindicações"). Pacientes com comprometimento hepático leve a moderado devem receber a dose mais baixa possível.

Instruções especiais de administração

O **clonazepam** pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos, mas, nesse caso, a dose de cada medicamento deve ser ajustada para atingir o efeito ideal.

Assim como para todos os agentes antiepilépticos, o tratamento com **clonazepam** não deve ser interrompido bruscamente. Desse modo, a dose deve ser reduzida gradativamente (vide item "Reações adversas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais que ocorreram com maior frequência com **clonazepam** são referentes à depressão do SNC. Algumas das reações são transitórias e desaparecem espontaneamente no decorrer do tratamento ou com a redução da dose. Elas podem ser prevenidas parcialmente pelo aumento lento da dose no início do tratamento.

Dados de três estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, que incluíram 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes, em, pelo menos, um dos grupos de tratamento ativo, foram incluídos.

Tabela 1 – Eventos adversos ocorridos em ≥ 5% dos pacientes em, pelo menos, um dos grupos de tratamento ativo

Evento adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a < 2mg/dia (%) (n=129)	2 a < 3mg/dia (%) (n=113)	> 3mg/dia (%) (n=235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefaleia	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção de vias aéreas superiores	9,5	11,6	12,4	11,9
Fadiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depressão	2,7	10,1	8,8	9,4
Vertigem	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidade	2,7	7,8	5,3	8,5
Insônia	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,3	0,8	4,4	8,1
Perda do equilíbrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Náusea	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordenação anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensação de cabeça leve	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusite	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentração prejudicada	0,3	2,3	5,3	3,8

Pós-comercialização:

Distúrbios do sistema imunológico: foram relatadas reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia, com o uso de benzodiazepínicos.

Distúrbios endócrinos: em crianças, foram relatados casos isolados, reversíveis, de desenvolvimento de características sexuais secundárias prematuramente (puberdade precoce incompleta).

Distúrbios psiquiátricos: foram observados amnésia, alucinações, histeria, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), despersonalização, distúrbio de memória, desinibição orgânica, ideias suicidas, lamentações, distúrbios emocionais e de humor, estado confusional e desorientação. Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com **clonazepam**, a qual também pode estar associada à doença de base. Foram observadas as seguintes reações paradoxais: inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, delírio, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos são conhecidos por ocorrerem. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

Em casos raros, podem ocorrer alterações da libido. Dependência e retirada, vide item “Abuso e dependência do medicamento”.

Distúrbios do sistema nervoso: diminuição da concentração, sonolência, lentidão de reações, hipotonia muscular, tonturas, ataxia. Esses efeitos adversos são relativamente frequentes e geralmente são transitórios, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Eles podem ser parcialmente evitados, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Em casos raros, observou-se cefaleia. Particularmente no tratamento em longo prazo ou de alta dose, podem ocorrer distúrbios reversíveis como disartria, diminuição de coordenação de movimentos (disdiadococinesia), desordem de marcha (ataxia) e nistagmo. A amnésia anterógrada pode ocorrer durante o uso de benzodiazepinas em doses terapêuticas, e, com as doses mais elevadas, o risco aumenta. Os efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado. É possível aumento da frequência de crises convulsivas durante o tratamento de longo prazo com determinadas formas de epilepsia. Também foram relatados: afonia, movimentos coreiformes, coma, tremor, hemiparesia, sensação de cabeça leve, letargia e parestesia.

Distúrbios oculares: distúrbios reversíveis da visão (diplopia) podem ocorrer, particularmente, no tratamento a longo prazo ou de alta dose. Também foi relatado aparência de "olho vítreo".

Distúrbios cardiovasculares: palpitações, dor torácica. Foi relatada insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios do sistema respiratório: congestão pulmonar, rinorreia, respiração ofegante, hipersecreção nas vias aéreas superiores, infecções das vias aéreas superiores, tosse, bronquite, dispneia, rinite, congestão nasal, faringite. Pode ocorrer depressão respiratória. Esse efeito pode ser agravado pela obstrução preexistente das vias aéreas, danos cerebrais ou outras medicações administradas que deprimam a respiração. Como regra geral, esse efeito pode ser evitado com um cuidadoso ajuste da dose às necessidades individuais. O **clonazepam** pode causar aumento da produção de saliva ou de secreção brônquica em lactentes e crianças. Recomenda-se particular atenção à manutenção das vias aéreas livres nesses pacientes.

Distúrbios gastrintestinais: anorexia, língua saburrosa, obstipação, diarreia, boca seca, encoprese, gastrite, hepatomegalia, apetite aumentado, gengivas doloridas, desconforto ou dor abdominal, inflamação gastrintestinal, odontalgia. Em casos raros, foram relatados náuseas e sintomas epigástricos.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária, prurido, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, hirsutismo, edema facial e do tornozelo e alterações da pigmentação podem ocorrer em casos raros.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Podem ocorrer dores, lombalgia, fratura traumática, mialgia, nucalgia, deslocamentos e tensões.

Distúrbios renais e urinários: disúria, enurese, noctúria, retenção urinária, cistite, infecção do trato urinário. Em casos raros, pode ocorrer incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo: dismenorreia, diminuição de interesse sexual (diminuição de libido). Em casos raros, pode ocorrer disfunção erétil.

Perturbações gerais: fadiga (cansaço, estafa). Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentado-se a dose lentamente no início do tratamento. Reações paradoxais, incluindo irritabilidade, foram observadas (vide item "Distúrbios psiquiátricos").

Lesões, envenenamento: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes que recebem, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Exames complementares: pode ocorrer plaquetopenia, em casos raros. Foram observadas anemia, leucopenia, eosinofilia, elevações temporárias das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

Distúrbios do ouvido: otite, vertigem.

Diversos: desidratação, deterioração geral, febre, linfadenopatia, ganho ou perda de peso, infecção viral.

A experiência no tratamento de crises epilépticas demonstrou a ocorrência de sonolência em, aproximadamente, 50% dos pacientes e ataxia em, aproximadamente, 30%. Em alguns casos, esses sintomas e sinais podem diminuir com o tempo. Foram observados problemas comportamentais em, aproximadamente, 25% dos pacientes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo, confusão mental, excitação e lentidão de movimento. A superdose de **clonazepam** está raramente associada com risco de morte, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Pode ocorrer uma frequência maior de crises em pacientes em concentrações plasmáticas acima das doses terapêuticas (vide item "Características Farmacológicas – Absorção"). Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos, conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou dos efeitos do sistema nervoso central.

Uma absorção posterior deve ser evitada, utilizando um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas de pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser considerado como uma medida de rotina.

Se a depressão do sistema nervoso central for grave, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. Flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberam flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema precaução na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula de flumazenil (Lanexat®) para mais informações sobre o uso correto desse medicamento.

Advertência

O antagonista do benzodiazepínico, flumazenil, não é indicado a pacientes com epilepsia que foram tratados com benzodiazepínicos. O antagonismo dos efeitos benzodiazepínicos em tais pacientes pode provocar convulsões.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPEDÊNCIA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0255

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/10/2022	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2022	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2022	Inclusão Inicial	VPS	0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30

CLONAZEPAM

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Solução Oral 2,5mg/mL

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

clonazepam

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Solução Oral 2,5mg/mL: Embalagem contendo 1 frasco gotejador de 20mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Cada mL (25 gotas) da solução oral contém:

clonazepam 2,5mg

Excipientes: sacarina sódica, essência de pêssego líquida, propilenoglicol e água purificada.

1. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico

O **clonazepam** está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epilépticas mioclônicas, acinéticas, ausências típicas (pequeno mal), ausências atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut). O **clonazepam** está indicado como medicação de segunda linha em espasmos infantis (Síndrome de West).

Em crises epilépticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, **clonazepam** está indicado como tratamento de terceira linha.

Transtornos de ansiedade

Como ansiolítico em geral.

Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.

Fobia social.

Transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.

Depressão maior: como adjuvante de antidepressivos (depressão ansiosa e na fase inicial de tratamento).

Emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio: como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia.

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises epilépticas do tipo ausência em pacientes refratários à terapia convencional.

É também efetivo no controle da epilepsia precipitada por estímulo sensorial, como a epilepsia fotomioclônica ou epilepsia de "leitura".[1, 2]

Crises parciais complexas e focais respondem melhor ao clonazepam, em comparação a outros fármacos. Embora clonazepam seja tão eficaz quanto diazepam no tratamento de *status epilepticus*, seu uso é limitado, por causa do efeito depressor no sistema cardiorrespiratório.

Estudos demonstraram que a terapêutica com clonazepam permite a redução ou interrupção de outro anticonvulsivante já em uso.[3, 4, 5]

Clonazepam não é efetivo no tratamento de mioclonia pós-anóxica, porém é eficaz na epilepsia mioclônica e no controle de movimentos mioclônicos com disartria.[6, 7]

Em crianças, clonazepam é eficaz no tratamento de convulsões motoras menores e crises tipo "pequeno mal" refratárias nas doses de 0,05 a 0,3mg/kg/dia, divididas em doses, reduzindo as crises em até 70% dos pacientes.[8, 9]

Transtornos de ansiedade

A terapêutica com clonazepam é eficaz para o tratamento de transtorno do pânico a curto prazo com ou sem agorafobia.[10] O uso de clonazepam por mais de nove semanas não foi avaliado. A eficácia em crianças abaixo de 18 anos não foi estabelecida.[11]

O tratamento da fobia com o uso de clonazepam é eficaz.[12]

Transtornos do humor

Estudos demonstraram que o uso de clonazepam reduz os sintomas de mania em pacientes em surto. [13]

A terapêutica com clonazepam na dose de 1,5 a 6mg/dia foi eficaz no tratamento da depressão em 81% dos casos, com início do efeito ocorrendo a partir da primeira semana de tratamento.[14] Quando adicionado à fluoxetina, o uso de clonazepam na dose de 0,5 a 1mg, ao deitar-se, mostrou-se superior ao uso de fluoxetina como monoterapia. Esse efeito foi observado nas primeiras semanas de tratamento.[15]

Emprego em síndromes psicóticas

A eficácia de clonazepam no tratamento de acatisia tem sido demonstrada em relato de casos.[16]

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

O uso de clonazepam na dose de 0,5 a 2mg, ao deitar-se, mostrou-se efetivo na síndrome das pernas inquietas, reduzindo de modo significativo os movimentos das pernas, melhorando assim o padrão de sono analisado por polissonografia.[17]

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio

Clonazepam é efetivo no tratamento de vertigem e distúrbios de equilíbrio.[18]

Tratamento da síndrome da boca ardente

O uso de clonazepam no tratamento da síndrome da boca ardente de etiologia desconhecida resultou em melhora dos sintomas em 70% dos pacientes.[19]

Referências bibliográficas:

1) Watson P: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1983; 33:117.

2) Lope ES & Tanarro FJH: clonazepam therapy in a case of primary reading epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39:455.

3) Hall JH & Marshall PC: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1980; 30:550.

4) Rail LR: Treatment of self-induced photic epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973; 9:121.

5) Bladin P: The use of clonazepam and anticonvulsan - clinical evaluation. *Med J Aust* 1973; 1:683.

6) Fazio C, Manfredi M & Piccinelli A: Treatment of epileptic seizures with clonazepam: a reappraisal. *Arch Neurol* 1975; 32:304-307.

7) Birket-Smith E, Lund M, Mikkelsen B et al: A controlled trial on RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):18-25.

8) Mikkelsen B & Birket-Smith E: A clinical study of the benzodiazepine RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):91-96.

9) Lehtovaara R: A clinical trial with clonazepam (RO5-4023). *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):77.

10) Moroz G & Rosenbaum JF: Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:604-612.

11) Kutcher SP & MacKenzie S: Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:299-301.

12) Connor KM, Davidson JRT, Potts NLS et al: Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:373-378.

13) Chouinard G, Young SN & Annable L: Antimanic effect of clonazepam. *Biologic Psychiatry* 1983; 4:451-466.

14) Kishimoto A, Kamata K, Sugihara T et al: Treatment of depression with clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:81-86.

15) Smith WT, Londborg PD, Glaudin V et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.

16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001950. Review.

17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679-1681.

18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002, 8:50-53.

19) Grushka M, Epstein J, Mott A et al: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557-561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo de íon cloreto pós-sináptico transmembrana.

Há também dados em animais que demonstram um efeito de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de atividade paroxística, incluindo o aparecimento de ondas pontiagudas e descarga de ondas na ausência de convulsões (pequeno mal), ondas lentas pontiagudas, ondas pontiagudas generalizadas, espículas temporais ou de outra localização, bem como espículas e ondas irregulares.

As anormalidades generalizadas do eletroencefalograma são suprimidas mais regularmente que as anormalidades focais. De acordo com esses achados, clonazepam apresenta efeitos benéficos em epilepsias generalizadas e focais.

Farmacocinética

Absorção

Clonazepam é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral de clonazepam comprimidos. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1−4 horas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 90%, com grandes diferenças entre indivíduos. Os comprimidos de clonazepam são bioequivalentes à solução oral com relação à extensão de absorção do clonazepam, enquanto a taxa de absorção é ligeiramente mais lenta para os comprimidos.

As concentrações plasmáticas de clonazepam no estado de equilíbrio, para um esquema de administração de uma dose/dia, são três vezes maiores que aquelas obtidas com uma única dose oral. As taxas previstas de acúmulo para regimes diários de duas vezes e três vezes são 5 e 7, respectivamente. Após doses orais múltiplas de 2 mg, três vezes ao dia, as concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio pré-dose de clonazepam atingiram uma média de 55 ng/mL. A relação entre a concentração plasmática e dose administrada de clonazepam é linear. As concentrações plasmáticas anticonvulsivantes alvo de clonazepam variam de 20 a 70 ng/mL. Efeitos tóxicos graves, incluindo frequência elevada de crises, ocorreram na maioria dos pacientes com concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio acima de 100 ng/mL. Em pacientes com distúrbios de pânico; as concentrações efetivas de clonazepam na redução da frequência de ataques de pânico foram de aproximadamente 20 ng/mL.

Distribuição

Clonazepam distribui-se rapidamente a vários órgãos e tecidos corporais, com captação preferencial pelas estruturas cerebrais.

O volume médio de distribuição de clonazepam é estimado em cerca de 3 L/kg. A meia-vida de distribuição é aproximadamente 0,5 – 1 hora. A ligação às proteínas plasmáticas de clonazepam é entre 82% e 86%.

Metabolismo

Clonazepam é eliminado por biotransformação, com a eliminação subsequente de metabólitos na urina e bile. A biotransformação ocorre, principalmente, pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino. O principal metabólito é o 7-amino-clonazepam, que tem apresentado apenas discreta atividade anticonvulsivante. Foram também identificados quatro outros metabólitos que estão presentes em proporção muito pequena: o produto pode ser acetilado para formar 7-acetamido-clonazepam ou glucuronizado. O 7-acetamido-clonazepam e o 7- amino-clonazepam podem ser adicionalmente oxidados e conjugados.

Os citocromos P-450 da família 3A desempenham importante papel no metabolismo de clonazepam, particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos ou fracamente ativos.

Os metabólitos estão presentes na urina sob a forma livre e como componentes conjugados (glucuronídeo e sulfato).

Eliminação

A meia-vida de eliminação é de 30 a 40 horas e é independente da dose. A depuração é cerca de 55 mL/min independente do sexo, mas os valores normalizados por peso diminuem com o aumento do peso corporal. Cinquenta por cento a 70% da dose oral de clonazepam é excretada na urina e 10% a 30% nas fezes, quase exclusivamente sob a forma livre ou de metabólitos conjugados. Menos de 2% de clonazepam inalterado aparece na urina.

Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose independente. Em voluntários participantes de estudos com dose múltipla, as concentrações plasmáticas de clonazepam são proporcionais à dose. A farmacocinética de clonazepam após a administração repetida é previsível por estudos de dose única.

Isso não representa evidência de que clonazepam induz seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outros medicamentos em humanos.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

A insuficiência renal não afeta a farmacocinética do clonazepam. Com base nos critérios farmacocinéticos, não é necessário ajuste de dose em pacientes com comprometimento renal.

Insuficiência hepática

A ligação de clonazepam às proteínas plasmáticas em pacientes cirróticos é significativamente diferente daquela em indivíduos saudáveis (fração livre 17,1 ± 1,0% vs 13,9 ± 0,2%).

Embora a influência da insuficiência hepática na farmacocinética de clonazepam não tenha sido adicionalmente investigada, a experiência com outra nitrobenzodiazepina (nitrazepam) intimamente relacionada indica que a depuração do clonazepam não ligado pode ser reduzida na cirrose hepática.

Pacientes idosos

A farmacocinética de clonazepam em idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos

Em geral, a cinética de eliminação em crianças é similar àquela observada em adultos.

Após doses terapêuticas em crianças (0,03 – 0,11 mg/kg), as concentrações séricas encontraram-se na mesma faixa (13 – 72 ng/mL) das concentrações efetivas em adultos.

Em recém-nascidos, os valores de depuração são dependentes da idade pós-natal. Os valores de meia vida de eliminação em recém-nascidos são da mesma magnitude daqueles relatados em adultos.

Em crianças, foram reportados valores de depuração de 0,42 ± 0,32 mL/min/kg (idade de 2 – 18 anos) e 0,88 ± 0,4 mL/min/kg (idade de 7 – 12 anos). Estes valores reduziram com o aumento do peso corporal. A dieta cetogênica em crianças não afeta as concentrações de clonazepam.

Estudos pré-clínicos

Carcinogenicidade, mutagenicidade, infertilidade: não foram realizados estudos de carcinogenicidade com clonazepam, porém um estudo com o medicamento oral administrado cronicamente por 18 meses em ratos não revelou nenhum tipo de tumor relacionado ao clonazepam em doses testadas até 300 mg/kg/dia. Adicionalmente, não há evidência de potencial mutagênico, conforme confirmado pelos três testes de reparo (rec. Pol, Uvr.) e testes de reversão (Ames) ambos in vitro ou em ratos (in vitro / in vivo). Em estudo de fertilidade de duas gerações com clonazepam administrado oralmente para ratos em doses de 10 ou 100 mg/kg/dia, foi constatada diminuição do número de gravidez e diminuição da sobrevivência de crias até desmamar. Esses efeitos não foram observados em nível de dose de 5 mg/kg/dia.

Teratogenicidade: não foram observados efeitos adversos maternos ou embriofetais em ratos e camundongos, após administração de clonazepam oral, durante a organogênese, em doses de até 20 ou 40 mg/kg/dia, respectivamente. Em vários estudos em coelhos, após administração de doses de clonazepam de até 20 mg/kg/dia, foi observada baixa incidência, não relacionada à dose, de um padrão de malformações similares [palato fendido, pálpebra aberta, alterações no osso esterno (estérnebra) e imperfeições dos membros].

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, a pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento hepático grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de encefalopatia hepática.

O **clonazepam** gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apneia do sono.

O **clonazepam** é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. O **clonazepam** pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações gerais

Pode ocorrer perda de efeito durante o tratamento com clonazepam.

Em alguns estudos, até 30% dos pacientes apresentaram perda da atividade anticonvulsivante, frequentemente dentro de três meses iniciais da administração. Em alguns casos, o ajuste de dose pode restabelecer a eficácia.

Comprometimento hepático: os benzodiazepínicos podem ter um papel que contribui para a ocorrência de episódios de encefalopatia hepática no comprometimento hepático grave. Deve-se ter cautela especial ao administrar **clonazepam** a pacientes com comprometimento hepático leve a moderado (vide item "Contraindicações").

Insuficiência renal: os metabólitos de **clonazepam** são excretados pelos rins. Para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração do medicamento a pacientes com insuficiência renal.

Sistema nervoso central (SNC), psicose e depressão: **clonazepam** deve ser usado com cautela especial em pacientes com ataxia. O uso de benzodiazepínicos não é recomendado para o tratamento primário de doença psicótica. Pacientes com histórico de depressão e / ou tentativas de suicídio devem ser mantidos sob supervisão rigorosa.

Miastenia grave: assim como ocorre com qualquer substância com propriedades depressoras do SNC e / ou relaxantes musculares, é necessário ter cautela especial ao administrar **clonazepam** a um paciente com miastenia grave.

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC: o uso concomitante de **clonazepam** com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado, visto que possuem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de **clonazepam**, possivelmente incluindo sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão cardiovascular e / ou respiratória clinicamente relevante (vide itens "Interações Medicamentosas" e "Superdose"). O **clonazepam** deve ser utilizado com cautela especial em caso de intoxicação aguda com álcool ou drogas.

Reações psiquiátricas e "paradoxais": sabe-se que ocorrem reações paradoxais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, raiva, pesadelos, alucinações, psicose, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos ao utilizar benzodiazepínicos (vide item "Reações Adversas – Pós-comercialização"). Caso tais reações ocorram, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

Amnésia: pode ocorrer amnésia anterógrada com o uso de benzodiazepínicos em doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com doses mais altas.

Apneia do sono: o uso de benzodiazepínicos não é recomendado em pacientes com apneia do sono devido a possíveis efeitos aditivos na depressão respiratória. Portanto, **clonazepam** oral não deve ser usado para transtorno do pânico em pacientes com apneia do sono. Em caso de ataque de pânico agudo, clonazepam parenteral deve ser administrado apenas se o paciente for monitorado rigorosamente (vide item "Contraindicações"). A ocorrência de apneia do sono parece ser mais comum em pacientes com epilepsia e a relação entre apneia do sono, ocorrência de crise e hipóxia pós-ictal precisa ser levada em consideração tendo em vista a sedação induzida por benzodiazepínicos e a depressão respiratória. Portanto, clonazepam deve ser usado apenas em pacientes epilépticos com apneia do sono quando o benefício esperado superar o possível risco.

Distúrbios respiratórios: a dose de **clonazepam** deve ser ajustada com cuidado de acordo com as necessidades individuais em pacientes com doença preexistente do sistema respiratório (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica).

Epilepsia: a dose de **clonazepam** deve ser ajustada com cautela de acordo com as necessidades individuais em pacientes em tratamento com outros medicamentos de ação central ou agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (vide item "Interações Medicamentosas"). Medicamentos anticonvulsivantes, incluindo **clonazepam**, não devem ser descontinuados abruptamente em pacientes com epilepsia, visto que isso pode ocasionar um estado epiléptico. Quando na opinião do médico houver a necessidade de diminuir ou descontinuar a dose, isso deve ser feito gradualmente.

Quando usado em pacientes nos quais coexistem vários tipos de distúrbios epilépticos, **clonazepam** pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal). Isso pode requerer a adição de anticonvulsivantes adequados ou aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valproico e **clonazepam** pode causar estado epiléptico de pequeno mal.

Intolerância à lactose: pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência de lactase de Lapp ou de má absorção da glicose-galactose não devem tomar este medicamento.

Porfiria: em pacientes com porfiria, **clonazepam** deve ser usado com cautela, pois pode apresentar um efeito porfirogênico.

Abuso e dependência do medicamento

O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica (vide item "Reações adversas"). O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e com a duração do tratamento e também é maior em pacientes com antecedentes médicos de álcool e/ou abuso de drogas. Foi relatada a ocorrência de abuso em indivíduos com abuso de outras drogas. **clonazepam** deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com histórico de abuso de álcool ou drogas. Uma vez que a dependência se desenvolve, a descontinuação brusca do tratamento será acompanhada pelos sintomas de abstinência. Durante tratamentos prolongados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver, especialmente com doses elevadas, quando a dose diária for reduzida rapidamente ou descontinuada bruscamente. Os sintomas incluem psicoses, distúrbio comportamental, tremor, sudorese, agitação, distúrbios do sono e ansiedade, cefaleia, diarreia, dores musculares, câimbras, extrema ansiedade, tensão, cansaço, inquietação, alteração de humor, confusão, irritabilidade e convulsões epiléticas, que podem ser associadas à doença de base. Em casos graves, podem ocorrer os seguintes sintomas: desrealização, despersonalização, hiperacusia, parestesias, hipersensibilidade à luz, ruídos ou ao contato físico ou alucinações. Uma vez que o risco dos sintomas de abstinência é maior após descontinuação brusca do tratamento, a retirada brusca do medicamento deve ser evitada, e o tratamento – mesmo de curta duração – deve ser interrompido pela redução gradativa da dose diária.

Os sintomas de descontinuação mais graves foram normalmente limitados àqueles pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (por exemplo, disforia e insônia) foram relatados após a descontinuação abrupta de benzodiazepínicos administrados continuamente em níveis terapêuticos durante vários meses.

Consequentemente, após a terapia prolongada, a interrupção abrupta deve ser geralmente evitada, e deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide item "Posologia e Modo de Usar"). Os indivíduos predispostos a adquirir dependência (como os viciados em drogas ou álcool) devem ser vigiados com cuidado, quando recebem clonazepam ou outros agentes psicotrópicos, por causa da pré-disposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.

Distúrbio epiléptico

Trabalhos recentes sugerem uma associação entre o uso de medicamentos anticonvulsivantes por mulheres com epilepsia e a incidência elevada de deficiência congênita nas crianças nascidas dessas mulheres. Os dados são mais abrangentes em relação à difenil-hidantoína e ao fenobarbital, mas esses também são os anticonvulsivantes prescritos mais comumente. Relatórios menos sistemáticos ou históricos sugerem uma possível associação similar com o uso de todos os medicamentos anticonvulsivantes conhecidos.

Os estudos que sugerem uma elevada incidência de deficiências congênitas em crianças nascidas de mulheres epilépticas tratadas com medicamentos anticonvulsivantes não podem ser considerados adequados para provar uma relação de causa/efeito definitiva. Existem problemas metodológicos intrínsecos para a obtenção de dados adequados sobre teratogenicidade em humanos. Também existe a possibilidade de outros fatores, por exemplo, fatores genéticos ou a própria condição epiléptica, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos, em relação à causa de defeitos congênitos.

A grande maioria das gestantes em uso de medicação anticonvulsivante gera crianças normais. É importante notar que os medicamentos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados em pacientes para os quais o medicamento é administrado para prevenir ataques epilépticos, por causa da forte possibilidade de precipitar estados epilépticos, com hipóxia e risco de morte. Em casos individuais, em que a gravidade e frequência da disfunção epiléptica permitem a interrupção do medicamento, sem que isso represente sério risco para a paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez, embora não se possa dizer com confiança que mesmo ataques epilépticos moderados não possam representar perigo para o desenvolvimento do embrião ou feto. Essas informações devem ser consideradas no tratamento ou aconselhamento de mulheres epilépticas com potencial para engravidar.

A administração de doses elevadas no último trimestre da gestação ou durante o trabalho de parto pode causar irregularidade nos batimentos cardíacos do feto, hipotermia, hipotonia, depressão respiratória moderada e dificuldade de sucção no recém-nascido. Deve-se levar em consideração que tanto a gestação quanto a descontinuação do medicamento podem causar exacerbação da epilepsia.

Testes laboratoriais: Recomenda-se realizar exames de sangue periódicos e testes da função hepática durante a terapia a longo prazo com **clonazepam**.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso

Mesmo quando administrado do modo recomendado, clonazepam pode causar lentidão de reações, de tal modo que a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas seja alterada. Esse efeito é agravado pelo consumo de álcool. Portanto, deve-se evitar dirigir, operar máquinas e exercer outras atividades perigosas, pelo menos nos primeiros dias do tratamento. A decisão sobre essa questão depende do médico e deve ser baseada na resposta do paciente ao tratamento e na dose recomendada ao paciente (vide itens “Interações Medicamentosas” e “Reações Adversas”).

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Até o momento, não há informações de que clonazepam possa causar *doping.*

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

clonazepam somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.

Em diversos estudos, foi sugerida malformação congênita associada ao uso de medicamentos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido) (vide item “Interações Medicamentosas – Distúrbio epiléptico”). O clonazepam só deve ser administrado a gestantes se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o feto. Deve ser considerada a possibilidade de que uma mulher em idade fértil pode estar grávida por ocasião do início da terapia. Caso este medicamento seja usado durante a gravidez, a paciente deve ser avisada do perigo potencial ao feto. As pacientes também devem ser avisadas que, se engravidarem ou pretenderem engravidar durante a terapia, devem consultar seu médico sobre a possibilidade de descontinuar o medicamento.

Sintomas de retirada em recém-nascidos foram relatados ocasionalmente com o uso de benzodiazepínicos.

Lactação

Embora tenha sido mostrado que clonazepam é excretado pelo leite materno apenas em pequenas quantidades, as mães submetidas ao tratamento com **clonazepam** não devem amamentar. Se houver absoluta indicação para o uso do medicamento, o aleitamento deve ser descontinuado.

Uso em crianças

Por causa da possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental tornarem-se aparentes somente depois de muitos anos, uma avaliação de risco / benefício do uso a longo prazo de **clonazepam** é importante em pacientes pediátricos que são tratados por distúrbios epilépticos.

O **clonazepam** pode causar aumento da salivação e das secreções brônquicas em lactentes e crianças pequenas.

Portanto, recomenda-se especial atenção para manter as vias aéreas livres.

Não há experiência de estudos clínicos com o **clonazepam** em pacientes com distúrbio do pânico com idade inferior a 18 anos.

Ocorreram sintomas de descontinuação do tipo barbiturato após a descontinuação de benzodiazepínicos (vide item "Abuso e dependência do medicamento").

Uso em idosos

Os efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos parecem ser maiores em pacientes idosos do que em pacientes mais jovens, mesmo em concentrações plasmáticas similares de benzodiazepínicos, possivelmente por causa de alterações relacionadas à idade em interações de receptores de medicamentos, mecanismos pós-receptor e função orgânica.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O **clonazepam** pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos. A probabilidade de interações farmacocinéticas com esses outros medicamentos é baixa. Entretanto, a inclusão de mais um medicamento ao esquema de tratamento do paciente requer cuidadosa avaliação da resposta ao tratamento, porque há maior possibilidade de ocorrerem eventos adversos, tais como sedação e apatia. Nesses casos, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para atingir os efeitos ideais desejados.

Interações farmacocinéticas fármaco / fármaco (IFF): fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e, em menor grau, valproato podem aumentar a depuração de clonazepam, reduzindo assim as concentrações plasmáticas de clonazepam em até 38% durante o tratamento concomitante.

O clonazepam possui o potencial de influenciar as concentrações de fenitoína. Por causa da natureza bidirecional da interação clonazepam-fenitoína, observou-se que os níveis de fenitoína permaneceram inalterados, aumentaram ou diminuíram com a administração concomitante com clonazepam dependendo da dose e dos fatores do paciente.

O clonazepam por si só não induz as enzimas responsáveis pelo seu próprio metabolismo. As enzimas envolvidas no metabolismo de clonazepam não foram identificadas claramente, mas incluem CYP3A4. Os inibidores de CYP3A4 (por exemplo, fluconazol) podem comprometer o metabolismo de **clonazepam** e levar a concentrações e efeitos exagerados.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, sertralina (fraco indutor de CYP3A4) e fluoxetina (inibidor de CYP2D6) e o medicamento antiepiléptico felbamato (inibidor de CYP2C19; indutor de CYP3A4) não afetam a farmacocinética de clonazepam, quando administrados concomitantemente. A literatura sugere que a ranitidina, um agente que diminui a acidez estomacal, não altera de forma significativa a farmacocinética de clonazepam.

Interações farmacodinâmicas fármaco / fármaco (IFF): a combinação de **clonazepam** com ácido valproico pode causar crises epilépticas do tipo pequeno mal.

Efeitos colaterais aumentados como sedação e depressão cardiorrespiratória podem ocorrer também quando **clonazepam** é coadministrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool.

O álcool deve ser evitado por pacientes que recebem **clonazepam** (vide item "Advertências e Precauções" e "Superdose").

No tratamento combinado de medicamentos de ação central, a dose de cada medicamento deve ser ajustada, para obter efeito ótimo.

Interações fármaco / alimento: interações com alimentos não foram estabelecidas. Em condições de sono laboratorial, cafeína e clonazepam têm efeitos mutuamente antagônicos, não tendo sido encontradas alterações sobre parâmetros relacionados ao sono (estágio de adormecimento e tempo total do sono), quando esses dois medicamentos são administrados simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvido no metabolismo de clonazepam, e pode contribuir para o aumento das concentrações plasmáticas do fármaco.

Interações fármaco / laboratório: interações com testes laboratoriais não foram estabelecidas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O **clonazepam** solução oral deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

O **clonazepam** solução oral apresenta-se na forma de solução límpida, incolor a levemente amarelada, odor de pêssego e isenta de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

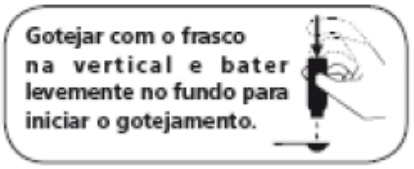
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

O **clonazepam**: administrar por via oral. Para usar, deve-se gotejar com o frasco na vertical e bater levemente no fundo para iniciar o gotejamento. As gotas devem ser dissolvidas em um pouco de líquido não alcoólico. Nunca administrar as gotas diretamente na boca.

A tampa possui lacre inviolável. Caso o lacre esteja rompido, não receba o frasco ou retorne ao local da compra.



Posologia padrão

A posologia depende da indicação e deve ser individualizada, de acordo com a resposta clínica, tolerabilidade e idade do paciente.

Para garantir um ajuste ideal das doses, lactentes devem ser tratados com a forma farmacêutica em gotas. Os comprimidos de 0,5mg facilitam a administração de doses diárias mais baixas para adultos nas fases iniciais do tratamento. Recomenda-se, de modo geral, que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas, que poderão ser aumentadas conforme necessário. As doses insuficientes não produzem o efeito desejado, e, entretanto, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de **clonazepam**. Por isso, o ajuste apropriado da dose deve sempre ser realizado individualmente, de acordo com a indicação.

Uma dose oral única de **clonazepam** começa a ter efeito dentro de 30 a 60 minutos e continua eficaz por 6 a 8 horas em crianças e 8 a 12 horas em adultos.

Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, nunca se deve dobrar a dose na próxima tomada. Em vez disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

Distúrbios epilépticos

Adultos

A dose inicial para adultos com crises epilépticas não deve exceder 1,5mg/dia, dividida em três doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,5 a 1mg, a cada três dias, até que as crises epilépticas estejam adequadamente controladas ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer incremento adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, dependendo da resposta. A dose diária máxima recomendada é de 20mg e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isso deve ser considerado antes de adicionar **clonazepam** ao regime anticonvulsivante existente.

Recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade ou 30kg de peso corpóreo)

O **clonazepam** é administrado por via oral. Para minimizar a sonolência, a dose inicial média para recém-nascidos e crianças deve estar entre 0,01 e 0,03mg/kg/dia, porém não deve exceder 0,05mg/kg/dia, dividido em duas ou três doses diárias.

A dose não deve ser aumentada em mais que 0,25 a 0,5mg, a cada três dias, até que seja alcançada a dose diária de manutenção de 0,1 a 0,2mg/kg, a não ser que as crises epilépticas estejam controladas ou os efeitos colaterais sejam intoleráveis.

Crianças com idade entre 10 e 16 anos

Com base nas doses estabelecidas para crianças até 10 anos de idade (ver acima) e para os adultos (ver acima), recomenda-se para essa faixa etária o seguinte esquema: dose inicial de 1 a 1,5mg/dia, dividida em 2 a 3 doses. A dose pode ser aumentada em 0,25 a 0,5mg, a cada três dias, até que seja atingida a dose de manutenção individual (usualmente 3 a 6mg/dia).

Sempre que possível, a dose diária deve ser dividida em três doses iguais. Caso as doses não sejam divididas de forma equitativa, a maior dose deve ser administrada antes de o paciente se deitar. O nível da dose de manutenção é atingido após 1 a 3 semanas de tratamento. Quando o nível da dose de manutenção for atingido, a quantidade diária pode ser administrada em esquema de dose única à noite.

Antes de adicionar **clonazepam** a um esquema anticonvulsivante preexistente, deve-se considerar que o uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar em aumento dos eventos adversos.

Tratamento dos transtornos de ansiedade

Distúrbio do pânico: a dose inicial para adultos com distúrbio do pânico é de 0,5mg/dia, dividida em duas doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,25 a 0,5mg/dia, a cada três dias, até que o distúrbio do pânico esteja controlado ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer acréscimo adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, de acordo com a resposta. A maioria dos pacientes pode esperar o equilíbrio desejado entre a eficácia e os efeitos colaterais com doses de 1 a 2mg/dia, mas alguns poderão necessitar de doses de até 4mg/dia. A administração de uma dose, antes de o paciente se deitar, além de reduzir a inconveniência da sonolência, pode ser desejável especialmente durante o início do tratamento. O tratamento deve ser descontinuado gradativamente, com a diminuição de 0,25mg/dia, a cada três dias, até que o medicamento seja totalmente descontinuado.

Como ansiolítico em geral: 0,25mg a 4,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 a 1,5mg/dia (dividida em 3 vezes ao dia).

Tratamento da fobia social: 0,25mg/dia até 6,0mg/dia (2,0mg, 3 vezes ao dia). Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,5mg/dia.

Tratamento dos transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar (tratamento da mania): 1,5 mg a 8mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0 mg/dia.

Depressão maior (como adjuvante de antidepressivos): 0,5 a 6,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0mg/dia.

Para o emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia: 0,5 mg a 4,5mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 0,5 e 3,0mg/dia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas: 0,5mg a 2,0 mg ao dia.

Tratamento dos movimentos periódicos das pernas durante o sono: 0,5mg a 2,0mg ao dia.

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio, como náuseas, vômitos, pré-síncopes ou síncopes, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia e outros: 0,5mg a 1,0mg ao dia (duas vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antivertiginoso, e doses diárias superiores a 1,0mg não são recomendáveis, pois podem exercer efeito contrário, ou seja, piorar a vertigem. O aumento da dose pode ser útil no tratamento de hipersensibilidade a sons intensos, pressão nos ouvidos e zumbido.

Tratamento da síndrome da boca ardente: 0,25 a 6,0mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0mg/dia.

Uso em idosos

A dose mais baixa possível deve ser utilizada em idosos (vide "Advertências e Precauções"). Deve-se ter especial cuidado durante a titulação.

Uso pediátrico

Com relação ao uso pediátrico do produto, considerando a documentação clínica existente, pode-se concluir que este medicamento pode ser utilizado, com segurança, em pediatria. Tem sido recomendado utilizar doses iniciais de 0,01 e 0,03mg/kg/dia, porém sem exceder 0,05mg/kg/dia, administrado em duas ou três doses.

Comprometimento hepático

Pacientes com comprometimento hepático grave não devem ser tratados com clonazepam (vide item "Contraindicações"). Pacientes com comprometimento hepático leve a moderado devem receber a dose mais baixa possível.

Instruções especiais de administração

O **clonazepam** pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos, mas, nesse caso, a dose de cada medicamento deve ser ajustada para atingir o efeito ideal.

Assim como para todos os agentes antiepilépticos, o tratamento com **clonazepam** não deve ser interrompido bruscamente. Desse modo, a dose deve ser reduzida gradativamente (vide item "Reações adversas").

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais que ocorreram com maior frequência com **clonazepam** são referentes à depressão do SNC. Algumas das reações são transitórias e desaparecem espontaneamente no decorrer do tratamento ou com a redução da dose. Elas podem ser prevenidas parcialmente pelo aumento lento da dose no início do tratamento. Dados de três estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, que incluíram 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em ≥ 5% dos pacientes, em, pelo

menos, um dos grupos de tratamento ativo, foram incluídos.

Tabela 1 – Eventos adversos ocorridos em ≥ 5% dos pacientes em, pelo menos, um dos grupos de tratamento ativo

Evento adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a < 2mg/dia (%) (n=129)	2 a < 3mg/dia (%) (n=113)	> 3mg/dia (%) (n=235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefaleia	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção de vias aéreas superiores	9,5	11,6	12,4	11,9
Fadiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depressão	2,7	10,1	8,8	9,4
Vertigem	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidade	2,7	7,8	5,3	8,5
Insônia	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,3	0,8	4,4	8,1
Perda do equilíbrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Náusea	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordenação anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensação de cabeça leve	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusite	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentração prejudicada	0,3	2,3	5,3	3,8

Pós-comercialização:

Distúrbios do sistema imunológico: foram relatadas reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia, com o uso de benzodiazepínicos.

Distúrbios endócrinos: em crianças, foram relatados casos isolados, reversíveis, de desenvolvimento de características sexuais secundárias prematuramente (puberdade precoce incompleta).

Distúrbios psiquiátricos: foram observados amnésia, alucinações, histeria, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), despersonalização, distúrbio de memória, desinibição orgânica, ideias suicidas, lamentações, distúrbios emocionais e de humor, estado confusional e desorientação.

Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com **clonazepam**, a qual também pode estar associada à doença de base. Foram observadas as seguintes reações paradoxais: inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, delírio, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos são conhecidos por ocorrerem. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

Em casos raros, podem ocorrer alterações da libido. Dependência e retirada, vide item “Abuso e dependência do medicamento”.

Distúrbios do sistema nervoso: diminuição da concentração, sonolência, lentidão de reações, hipotonia muscular, tonturas, ataxia. Esses efeitos adversos são relativamente frequentes e geralmente são transitórios, desaparecendo

espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Eles podem ser parcialmente evitados, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Em casos raros, observou-se cefaleia. Particularmente no tratamento em longo prazo ou de alta dose, podem ocorrer distúrbios reversíveis como disartria, diminuição de coordenação de movimentos (disdiadococinesia), desordem de marcha (ataxia) e nistagmo. A amnésia anterógrada pode ocorrer durante o uso de benzodiazepinas em doses terapêuticas, e, com as doses mais elevadas, o risco aumenta. Os efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado. É possível aumento da frequência de crises convulsivas durante o tratamento de longo prazo com determinadas formas de epilepsia. Também foram relatados: afonia, movimentos coreiformes, coma, tremor, hemiparesia, sensação de cabeça leve, letargia e parestesia.

Distúrbios oculares: distúrbios reversíveis da visão (diplopia) podem ocorrer, particularmente, no tratamento a longo prazo ou de alta dose. Também foi relatado aparência de "olho vítreo".

Distúrbios cardiovasculares: palpitações, dor torácica. Foi relatada insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios do sistema respiratório: congestão pulmonar, rinorreia, respiração ofegante, hipersecreção nas vias aéreas superiores, infecções das vias aéreas superiores, tosse, bronquite, dispneia, rinite, congestão nasal, faringite.

Pode ocorrer depressão respiratória. Esse efeito pode ser agravado pela obstrução preexistente das vias aéreas, danos cerebrais ou outras medicações administradas que deprimam a respiração. Como regra geral, esse efeito pode ser evitado com um cuidadoso ajuste da dose às necessidades individuais. O **clonazepam** pode causar aumento da produção de saliva ou de secreção brônquica em lactentes e crianças. Recomenda-se particular atenção à manutenção das vias aéreas livres nesses pacientes.

Distúrbios gastrintestinais: anorexia, língua saburrosa, obstipação, diarreia, boca seca, encoprese, gastrite, hepatomegalia, apetite aumentado, gengivas doloridas, desconforto ou dor abdominal, inflamação gastrintestinal, odontalgia. Em casos raros, foram relatados náuseas e sintomas epigástricos.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: urticária, prurido, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, hirsutismo, edema facial e do tornozelo e alterações da pigmentação podem ocorrer em casos raros.

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Podem ocorrer dores, lombalgia, fratura traumática, mialgia, nucalgia, deslocamentos e tensões.

Distúrbios renais e urinários: disúria, enurese, noctúria, retenção urinária, cistite, infecção do trato urinário. Em casos raros, pode ocorrer incontinência urinária.

Distúrbios do sistema reprodutivo: dismenorreia, diminuição de interesse sexual (diminuição de libido). Em casos raros, pode ocorrer disfunção erétil.

Perturbações gerais: fadiga (cansaço, estafa). Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentado-se a dose lentamente no início do tratamento. Reações paradoxais, incluindo irritabilidade, foram observadas (vide item "Distúrbios psiquiátricos").

Lesões, envenenamento: existem relatos de quedas e fraturas em pacientes sob uso de benzodiazepínicos. O risco é maior em pacientes que recebem, concomitantemente, sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em pacientes idosos.

Exames complementares: pode ocorrer plaquetopenia, em casos raros. Foram observadas anemia, leucopenia, eosinofilia, elevações temporárias das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

Distúrbios do ouvido: otite, vertigem.

Diversos: desidratação, deterioração geral, febre, linfadenopatia, ganho ou perda de peso, infecção viral.

A experiência no tratamento de crises epilépticas demonstrou a ocorrência de sonolência em, aproximadamente, 50%

dos pacientes e ataxia em, aproximadamente, 30%. Em alguns casos, esses sintomas e sinais podem diminuir com o tempo. Foram observados problemas comportamentais em, aproximadamente, 25% dos pacientes.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A superdose de **clonazepam** está raramente associada com risco de morte, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Pode ocorrer uma frequência maior de crises em pacientes em concentrações plasmáticas acima das doses terapêuticas (vide item "Características Farmacológicas – Absorção"). Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.

Os benzodiazepínicos aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Tratamento

Monitoramento dos sinais vitais e medidas de suporte devem ser instituídos, conforme o estado clínico do paciente. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou dos efeitos do sistema nervoso central.

Uma absorção posterior deve ser evitada, utilizando um método apropriado, por exemplo, tratamento em 1 a 2 horas com carvão ativado. Se for utilizado carvão ativado, é imperativo proteger as vias aéreas de pacientes sonolentos. Em caso de ingestão mista, deve-se considerar a lavagem gástrica. Entretanto, esse procedimento não deve ser considerado como uma medida de rotina.

Se a depressão do sistema nervoso central for grave, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. Flumazenil deve ser administrado apenas sob rigorosas condições de monitoramento. Flumazenil possui meia-vida curta (cerca de uma hora). Portanto, os pacientes que receberam flumazenil precisarão de monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. Flumazenil deve ser usado com extrema precaução na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula de flumazenil (Lanexat®) para mais informações sobre o uso correto desse medicamento.

Advertência

O antagonista do benzodiazepínico, flumazenil, não é indicado a pacientes com epilepsia que foram tratados com benzodiazepínicos. O antagonismo dos efeitos benzodiazepínicos em tais pacientes pode provocar convulsões.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPEDÊNCIA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0330

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 03/03/2022.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
28/10/2022	--	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/10/2022	---	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/28/10/2022	Inclusão Inicial	VPS	2,5 MG/ML SOL OR CT FR PET AMB GOT X 20 ML