

desses pacientes em adquirir habito e dependências.

Posologia

A posologia depende da indicação e deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Recomendase, 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 por outro lado, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de clonazepam, e por isso, a titulação apropriada da dose deve sempre ser realizada individualmente, de acordo com a indicação.

Distúrbios epilépticos

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

Tratamento dos transtornos de ansiedade:

• **Distúrbio do pânico:** A dose inicial para adultos com distúrbio do pânico é de 0,5 mg/dia, dividida em duas doses. A dose pode ser aumentada com acréscimos de 0,25 a 0,5 mg/dia a cada três dias até que o distúrbio do pânico esteja controlado ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer acréscimo adicional indesejável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta. A maioria dos pacientes pode esperar o equilíbrio desejado, entre a eficácia e os efeitos colaterais com doses de 1 a 2 mg/dia, mas alguns poderão necessitar de doses de até 4 mg/dia. A administração de uma dose ao 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 0,25 mg/dia a cada três dias até que a droga seja totalmente descontinuada.

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

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

Tratamento dos Transtornos do Humor:

• **Transtorno afetivo bipolar (tratamento da mania):** 1,5 mg a 8 mg/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 6,0 mg/dia. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 2,0 e 4,0 mg/dia.

Para o emprego em síndromes psicóticas:

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

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

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

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio, como náuseas, vômitos, pré-síncope ou síncope, quedas, zumbidos, hipocússia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aurial, distúrbio da atenção auditiva, diplopia e outros: 0,5 mg a 1,0 mg ao dia (2 vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antiveriginoso e doses diárias superiores a 1,0 mg 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 6,0 mg/dia ao dia. Em geral a dose a ser recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0 mg/dia.

Superdosagem

Os sintomas de superdosagem de clonazepam, similares àqueles causados por outros depressores do SNC, incluem sonolência, confusão, coma e reflexos diminuídos. O tratamento inclui monitorização da respiração, frequência cardíaca e pressão arterial, medidas de suporte geral e lavagem gástrica imediata. Devem ser administrados fluidos intravenosos e deve ser mantida a via aérea patente. A hipotensão pode ser combatida pelo uso de levarterenol ou metaraminol. Não é conhecido o valor da diálise. O flumazenil, um antagonista específico de receptor benzodiazepínico, é indicado para a reversão completa ou parcial dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos e pode ser usado em situações conhecidas ou suspeitas de superdosagem com um benzodiazepínico. Antes da administração de flumazenil, devem ser instituídas medidas necessárias para assegurar a respiração e acesso intravenoso. O flumazenil é considerado como um suplemento e não como um substituto para o tratamento formal da superdosagem por benzodiazepínicos. Os pacientes tratados com flumazenil devem ser monitorados para sedação, depressão respiratória e outros efeitos benzodiazepínicos residuais por um período adequado após tratamento. Os médicos devem estar atentos ao risco de crise epiléptica em associação ao tratamento com flumazenil, particularmente em usuários de benzodiazepínicos de longo prazo e na superdosagem por antidepressivo cíclico. A bula completa da embalagem de flumazenil, incluindo CONTRA-INDICAÇÕES, ADVERTÊNCIAS e PRECAUÇÕES, deve ser consultada antes de seu uso.

Pacientes Idosos

O uso em pacientes idosos não requer adaptação da posologia, recomendando-se as mesmas doses do adulto, a menos que outras doenças estejam presentes concomitantemente, quando as precauções e advertências gerais do uso do clonazepam devem ser respeitadas.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Reg. MS: nº. 1.0235.0887
Farm. Resp.: Dr. Maurício Artur Saft
CRF-SP nº. 21.864

EMS S/A.

Rua Com. Carlo Mário Gardano, 450
S. B. do Campo/SP – CEP 09720-470
CNPJ nº. 07.378/0001-011
INDÚSTRIA BRASILEIRA

"Lote, Fabricação, Validade: vide cartucho".

 SAC 0800-191914
www.ems.com.br

088316

clonazepam



Forma farmacêutica e apresentações

Comprimido. Embalagens contendo 20, 30 ou 40 comprimidos.
Embalagem Hospitalar contendo 60 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

clonazepam2,0 mg
excipiente* q.s.p.1 com

* amido, celulose microcristalina, lactose e estearato de magnésio.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento

O clonazepam pertence a uma família de remédios chamados benzodiazepínicos, que possuem como principais propriedades inibição leve de várias funções do sistema nervoso permitindo com isto uma ação anticonvulsivante, alguma sedação, relaxamento muscular e efeito tranqüilizante. Em estudos feitos em animais o clonazepam foi capaz de inibir crises convulsivas de diferentes tipos, tanto por agir diretamente sobre o foco epiléptico como por impedir que este interfira na função do restante do sistema nervoso.

Cuidados de armazenamento

Mantiver a temperatura ambiente (15° C a 30° C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Prazo de validade

O número do lote e as datas de fabricação e validade estão impressos no cartucho. Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.
Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial a sua saúde.

Gravidez e lactação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Você não deverá amamentar durante o tratamento com clonazepam.

Cuidados de administração

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção abrupta deste medicamento em pacientes com epilepsia pode precipitar crises recorrentes, portanto, somente seu médico poderá orientar a interrupção do tratamento com redução gradual da dose utilizada.

Reações adversas

Informe o seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Sendo as mais comumente observadas: cansaço, sonolência, fraqueza, diminuição de força muscular, tontura, sensação de vazio na cabeça, incoerência motora e lentificação.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias

Pacientes em tratamento com clonazepam não devem em hipótese alguma consumir álcool uma vez que isto pode reduzir a eficácia do remédio ou produzir efeitos indesejáveis imprevisíveis. Quando em uso combinado com outras substâncias com efeito inibidor do sistema nervoso central, como outras drogas antiepilépticas (hidantoína, carbamazepina, etc.) efeitos sedativos podem se tornar mais pronunciados.

Contra-indicações e precauções

Você não deverá tomar este medicamento se for alérgico ao clonazepam ou a qualquer substância contida nos comprimidos. Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.
Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento. Informe seu médico a ocorrência de gravidez.
Não deve ser utilizado durante a gravidez e lactação.
Estudos epidemiológicos não puderam excluir a possibilidade de indução de malformações congênicas com o uso de clonazepam. Também há a possibilidade de fatores genéticos ligados à epilepsia causar problemas com o feto.
Para assegurar o uso seguro e eficaz dos benzodiazepínicos, uma vez que estes podem causar dependência física e psicológica, é aconselhável consultar seu médico antes de aumentar a dose ou interromper abruptamente esta medicação.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Características Químicas e Farmacológicas

Farmacocinética

O clonazepam é quase completamente absorvido após administração oral. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de clonazepam é maior do que 90%. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 2-3 horas após a administração oral. O clonazepam é eliminado por biotransformação, com a eliminação subsequente de metabólitos na urina e bile. Menos que 2% de clonazepam inalterado é excretado na urina.

A biotransformação ocorre principalmente pela redução do grupo 7-nitro para o derivado 4-amino. 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 3 A desempenham um importante papel no metabolismo de clonazepam. A meia-vida de eliminação de clonazepam é de 33 a 40 horas. O clonazepam está ligado em 82% a 88% às proteínas plasmáticas. Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose-independente. Em voluntários participantes de estudos

BU-1753 / LAETUS 201



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. Isto não representa evidência de que o clonazepam induz seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outras drogas em humanos. Não foram realizados estudos controlados para examinar a influência do sexo e idade sobre a farmacocinética de clonazepam. Não foi estudado o efeito das doenças renais e hepáticas sobre a farmacocinética de clonazepam.

Indicações

Distúrbio Epiléptico:

O clonazepam está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epilépticas mioclônicas, acintéticas, ausências típicas (peit mal), ausências atípicas (síndromes de Lennox-Gastaut). Em crises epilépticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, O 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 coadjuvante 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-síncope ou síncope, quedas, zumbidos, hipocacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aurál, distúrbio da atenção auditiva, diplicausia e outros.

Tratamento da síndrome da boca ardente

Contra-Indicações

O clonazepam não deve ser usado por pacientes com história de sensibilidade aos benzodiazepínicos, nem em pacientes com evidência significativa clínica ou bioquímica de doenças hepáticas. Pode ser usado em pacientes com glaucoma de ângulo aberto quando estão recebendo terapia apropriada, mas é contra-indicado em glaucoma agudo de ângulo fechado.

Precauções e Advertências

Considerando que o clonazepam causa depressão do SNC, os pacientes que estão recebendo esta droga devem ser advertidos quanto a realizar ocupações perigosas que requerem agilidade mental, como operar máquinas ou dirigir veículos. Também devem ser advertidos sobre o uso concomitante de álcool ou outras drogas depressoras do SNC durante a terapia com clonazepam (vide "Interações Medicamentosas"). Em alguns estudos, até 30% dos pacientes apresentaram perda da atividade anticonvulsiva, frequentemente é dentro de três meses iniciais da administração. Em alguns casos, o ajuste de dose pode restabelecer a eficácia. Quando usado em pacientes nos quais coexistem vários tipos de distúrbios epilépticos, o clonazepam pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal). Isso pode requerer a adição de anticonvulsivos adequados ou um aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valproico e clonazepam pode causar estado de mal de ausência. Recomenda-se realizar exames de sangue periódicos e testes da função hepática durante a terapia a longo prazo com clonazepam. A interrupção abrupta de clonazepam, particularmente naqueles pacientes recebendo terapia a longo prazo e em doses altas, pode precipitar o estado de mal epiléptico. Portanto, ao descontinuar o clonazepam, é essencial a descontinuação gradual. Enquanto o clonazepam está sendo descontinuado gradualmente, a substituição concomitantemente por outro anticonvulsivante deve ser indicado. Os metabólitos do clonazepam são excretados pelos rins; para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração da droga para pacientes com insuficiência renal. O clonazepam pode causar aumento da salivação. Isto deve ser considerado antes da administração da medicação para pacientes que tem dificuldade para manipular as secreções. Por essa razão e pela possibilidade de depressão respiratória, o clonazepam deve ser usado com precaução em pacientes com doenças respiratórias crônicas.

Uso em pacientes deprimidos:

O clonazepam deve ser administrado com precauções para pacientes apresentando sinais ou sintomas de depressão, de maneira similar a outros benzodiazepínicos.

Gravidez e lactação

Em diversos estudos foi sugerido malformação congênita associado ao uso de drogas benzodiazepínicas (diazepam e clordiazepóxido).

O clonazepam só deve ser administrado a mulheres grávidas 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 esta droga for usada 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 a droga.

Distúrbio epiléptico

Relatórios recentes sugerem uma associação entre o uso de drogas anticonvulsivas por mulheres com epilepsia e a incidência elevada de deficiência congênita nas crianças nascidas dessas mulheres. Os dados são mais abrangentes em relação à difenilhidantoina e ao fenobarbital, mas esses também são os anticonvulsivos prescritos mais comumente; relatórios menos sistemáticos ou históricos sugerem uma possível associação similar com o uso de todas as drogas anticonvulsivas conhecidas. Os relatórios que sugerem uma elevada incidência de deficiência congênitas em crianças nascidas de mulheres grávidas epilépticas tratadas com drogas anticonvulsivantes não podem ser considerados adequados para provar uma relação causa-efeito definitiva. Existem problemas metodológicos intrínsecos para a obtenção de dados adequados sobre teratogenicidade em humanos, também existe a possibilidade de outros fatores, p. ex. fatores genéticos ou a própria condição epiléptica, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos para causar defeitos congênitos. A grande maioria das gestantes recebendo medicação anticonvulsivante geram crianças normais. É importante notar que as drogas anticonvulsivantes não devem ser descontinuadas em pacientes para as quais a droga é administrada para prevenir ataques epilépticos por causa da forte possibilidade de precipitar estados epilépticos, com hipóxia e risco de vida. Em casos individuais, onde a gravidade e frequência da disfunção epiléptica é tal que a interrupção do medicamento não represente sério risco para a paciente, a descontinuação da droga 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. Essa informações devem ser consideradas no tratamento ou

aconselhamento de mulheres epilépticas com potencial para procriar.

Recomendações Gerais

O uso de clonazepam em mulheres em idade fértil deve ser considerado somente quando a situação clínica permita o risco.

Lactação: Mães recebendo clonazepam não devem amamentar seus bebês.

Não há experiência de estudos clínicos com clonazepam em pacientes com distúrbio do pânico com idade inferior a 18 anos. Ocorreram sintomas de descontinuação do tipo barbiturato após a descontinuação dos benzodiazepínicos (vide "Abuso e dependência da droga").

Interações Medicamentosas

Farmacocinética: Em geral um número limitado de estudos, o clonazepam não alterou a farmacocinética de outras drogas. O fenobarbital, fenitoina e carbamazepina induzem o metabolismo de clonazepam. A propantelina pode diminuir levemente a absorção de clonazepam. A fluoxetina e a ranitidina não afetam a farmacocinética do clonazepam. Apesar de não terem sido realizados estudos clínicos com base no envolvimento da família do citocromo P450 3A no metabolismo de clonazepam, os inibidores dessa enzima, especialmente antifúngicos orais, devem ser usados cuidadosamente em pacientes recebendo clonazepam.

Farmacodinâmica:

A ação de depressão do SNC da classe de drogas dos benzodiazepínicos pode ser potencializada pelo álcool, narcóticos, barbitúricos, hipnóticos não barbitúricos, agentes ansiolíticos, as fenotiazinas, agentes antipsicóticos das classes do tioxanteno e butirfenona, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos e por outras drogas anticonvulsivas.

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. 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 um 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.

Reações Adversas/ Colaterais

Os efeitos colaterais que ocorrem com maior frequência com clonazepam são referentes à depressão do SNC.

Outras reações, relacionadas por sistema são:

Neurológico

Sonolência, ataxia, movimentos anormais dos olhos, afonia, movimentos coreiformes, coma, diplopia, disartria, disidiococinesia, aparência de "olho-vitreo", enxaqueca, hemicparesia, hipotonia, nistagmo, depressão respiratória, fala mal articulada, tremor, vertigem, perda do equilíbrio, coordenação anormal, sensação de cabeça leve, letargia, parestesia.

Psiquiátrico

Confusão, depressão, amnésia, alucinações, histeria, libido aumentada, insônia, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), irritabilidade, concentração prejudicada, ansiedade, ataque de ansiedade, despersonalização, distonia, labilidade emocional, distúrbio de memória, libido diminuída, nervosismo, desmibição orgânica, ideias suicidas, lamentações.

Respiratório

Congestão pulmonar, rinoiréia, respiração ofegante, hipersecreção nas vias respiratórias superiores, infecções das vias aéreas superiores, tosse, bronquite, dispnéia, rinite, congestão nasal, faringite.

Cardiovascular

Palpitações, dor torácica.

Dermatológico

Perda de cabelo, hirsutismo, erupção cutânea, urticária, prurido, edema facial e do tornozelo.

Gastrointestinal

Anorexia, língua saburrosa, constipação, diarreia, boca seca, encoprese, gastrite, hepatomegalia, apetite aumentado, náusea, gengivas doloridas, desconforto ou dor abdominal, inflamação gastrointestinal, dor de dente.

Genitourinária

Disúria, enurese, noctúria, retenção urinária, incontinência urinária; cistite, infecção do trato urinário, dismenorréia.

Musculosquelético

Fraqueza muscular, dores, lombalgia, fratura traumática, mialgia, nucaalgia, deslocamentos e tensões.

Hematológico

Anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Hepático

Elevações temporárias das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

Distúrbios auditivos e vestibulares

Otite, vertigem.

Diversos

Desidratação, deterioração geral, cefaleia, febre, linfadenopatia, ganho ou perda de peso, reação alérgica, fadiga, 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.

Abuso e dependência da droga

Ocorreram sintomas de descontinuação, com características similares àquelas notadas com barbitúricos e álcool (p. ex., convulsões, psicoses, alucinações, distúrbio comportamental, tremor, câimbras musculares) após a descontinuação abrupta de clonazepam. Os sintomas de descontinuação mais graves normalmente foram limitados àquelas pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (p. Ex., distonia e insônia) foram relatados após a descontinuação abrupta de benzodiazepínicos administrados continuamente em níveis terapêuticos durante vários meses. Conseqüentemente, após a terapia prolongada, a interrupção abrupta deve ser geralmente evitada w deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide Posologia). Os indivíduos a adquirir dependência (como os viciados em drogas ou álcool) devem ser vigiados com cuidado quando recebem clonazepam ou outros agentes psicotrópicos, devido à pré-disposição



APROVAÇÃO DE ARTE FINAL

ÁREA	VISTO	DATA
Desenv. Embalagem	_____	_____
Depto. Marketing	_____	_____
Desenv. Galênico	_____	_____
Registro de Produto	_____	_____