

Anticonvulsivante/Ansiolítico

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Rivotril®

Nome genérico: clonazepam

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações

Comprimidos de 0,5 mg ou 2 mg. Uso oral. Caixa com 20 ou 30 comprimidos.

Comprimidos sublinguais de 0,25 mg. Uso oral. Caixa com 30 comprimidos.

Gotas de 2,5 mg/mL (1 gota = 0,1 mg). Uso oral. Frasco com 20 mL.

GOTEJAR COM O FRASCO NA VERTICAL E BATER LEVEMENTE NO FUNDO PARA INICIAR O GOTEJAMENTO.

A tampa possui lacre inviolável. Caso o lacre esteja rompido não receba o frasco ou retorne ao local da compra. A mudança de embalagem visa facilitar o uso do produto pelo consumidor. As características físicas e químicas não foram alteradas.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição

Princípio ativo: 5 - (o-clorofenil) - 1,3 - diidro - 7 - nitro - 2H - 1,4 - benzodiazepina - 2 - ona (clonazepam).

Excipientes: Comprimidos de 0,5 mg: lactose, amido de milho, amido pregelatinizado, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, talco, estearato de magnésio.

Comprimidos de 2,0 mg: lactose, amido pregelatinizado, estearato de magnésio, celulose microcristalina.

Comprimidos sublinguais de 0,25 mg: celulose microcristalina, manitol, amido glicolato de sódio e estearil fumarato de sódio.

Gotas de 2,5 mg: sacarina sódica, ácido acético glacial, propilenoglicol, essência de pêssego.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO 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.

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

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

As principais indicações de **Rivotril**[®] utilizado isoladamente ou como adjuvante (auxiliar) são o tratamento de crises epiléticas, de crises de ausências típicas (pequeno mal), de ausências atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut).

Rivotril[®] está indicado como medicação de segunda linha em espasmos infantis (Síndrome de West).

Em crises epiléticas do tipo grande mal, parciais simples, parciais complexas e tônico-clônicas generalizadas secundárias, **Rivotril**[®] está indicado como tratamento de terceira linha.

Além disso, **Rivotril**[®] é indicado para o tratamento de:

Transtornos de Ansiedade:

- Como ansiolítico em geral.
- Distúrbio do pânico.
- Fobia social (medo de enfrentar situações como falar em público, por exemplo).

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 algumas 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 e distúrbios auditivos.

Tratamento da síndrome da boca ardente.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Rivotril[®] não deve ser usado por pacientes com história de sensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer dos componentes da fórmula; é contra-indicado em pacientes com insuficiência respiratória grave, ou com insuficiência hepática grave. 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.

Advertências e precauções

Extrema cautela em pacientes com insuficiência renal e hepática.

Você não deverá tomar **Rivotril**[®] se for alérgico ao clonazepam ou a qualquer substância contida no medicamento.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

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.

Caso você tenha problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção glicose-galactose, não deve tomar esta medicação e deverá falar com o seu médico, pois **Rivotril**[®] comprimidos possui lactose em sua composição.

Pacientes com histórico de depressão e/ou tentativa de suicídio devem ser mantidos sob rigorosa supervisão.

Principais interações medicamentosas

Rivotril[®] pode influenciar ou sofrer influência de outros medicamentos, quando são administrados concomitantemente.

Informe ao seu médico se estiver tomando outros medicamentos e quais são eles.

Informe o seu médico se estiver utilizando algum dos medicamentos ou substâncias mencionados a seguir, pois podem ocorrer interações entre eles e a substância que faz parte da fórmula do **Rivotril®**:

Pacientes em tratamento com Rivotril® não devem em hipótese alguma consumir álcool uma vez que isto pode reduzir a eficácia do remédio ou produzir efeitos indesejáveis imprevisíveis.

Medicamentos que agem sobre o sistema nervoso: antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns tipos de analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos/sedativos, anticonvulsivantes/antiepilépticos, como o fenobarbital, fenitoína, ácido valpróico, divalproato e carbamazepina. Quando em uso combinado com outras substâncias com efeito inibidor do sistema nervoso central, como outras drogas antiepilépticas os efeitos sedativos podem se tornar mais pronunciados.

Medicamentos para doenças do estômago: ranitidina.

Uso em crianças

Devido à 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 **Rivotril®** é importante para pacientes pediátricos sendo tratados por distúrbios epilépticos.

Rivotril® 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 quanto à eficácia e segurança do **Rivotril®** 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 item *Abuso e dependência da droga*).

Gravidez e amamentação

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

Estudos epidemiológicos não puderam excluir a possibilidade de indução de malformações congênitas com o uso de **Rivotril®**. Também há a possibilidade de fatores genéticos ligados à epilepsia causarem problemas com o feto.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término.

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

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. Tal efeito é agravado com o consumo de álcool. Deste modo, a operação de máquinas e outras atividades perigosas devem ser evitadas ou, pelo menos, nos primeiros dias de tratamento. A decisão cabe ao médico e deve ser baseada na resposta do paciente ao tratamento e a dose de Rivotril® administrada.

Não há contra-indicação relativa às faixas etárias.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

4. MODO DE USO

Aspecto físico

Rivotril® gotas é um líquido claro a quase claro, incolor a levemente amarelado.

Rivotril® 0,25 mg comprimidos sublinguais apresenta formato cilíndrico de cor branca.

Rivotril® 0,5 mg comprimidos apresenta formato cilíndrico biplano e cor laranja pálido.

Rivotril® 2,0 mg comprimidos apresenta formato cilíndrico biplano e cor branca a quase branca.

Características organolépticas

Rivotril® gotas apresenta odor de pêssego.

Rivotril® comprimidos e comprimidos sublinguais não apresentam características organolépticas marcantes que permitam sua diferenciação em relação a outros comprimidos.

A solução oral deve ser administrada em gotas utilizando-se o conta-gotas presente no frasco contando-se o número de gotas prescritas pelo médico dissolvidas em um pouco de líquido não alcoólico.

Os comprimidos sublinguais devem ser colocados sob a língua para serem dissolvidos na saliva e sofrerem absorção. Os comprimidos sublinguais devem permanecer sob a língua por período não inferior a 3 minutos, sem serem deglutidos ou mastigados.

Os comprimidos devem ser tomados com pequena quantidade de líquido não-alcoólico.

A dose do Rivotril® depende da indicação e deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente. Recomenda-se, de modo geral que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas, que poderão ser aumentadas conforme necessário. O seu médico saberá recomendar a dose adequada ao seu caso.

Caso você se esqueça de tomar uma dose, nunca se deve dobrar a dose na próxima tomada. Ao invés disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

Doses em adultos para distúrbios epilépticos

Usualmente 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 e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isto deve ser considerado antes de adicionar **Rivotril®** ao regime anticonvulsivo existente.

Doses em recém-nascidos e crianças:

Rivotril® é administrado por via oral. Para minimizar a sonolência, a dose inicial para recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade ou 30 kg de peso corpóreo) deve estar entre 0,01 e 0,03 mg/kg/dia, porém não deve exceder 0,05 mg/kg/dia administrados divididos em duas ou três doses. A dosagem não deve ser aumentada em mais do que 0,25 a 0,5 mg a cada três dias, até que seja alcançada a dose diária de manutenção de 0,1 a 0,2 mg/kg, a não ser que os ataques epilépticos estejam controlados ou que os efeitos colaterais tornem desnecessário o aumento adicional. Sempre que possível, a dose diária deve ser dividida em três doses iguais. Caso as doses não sejam divididas de forma eqüitativa, a maior dose deve ser administrada antes de se deitar.

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.
- *Nas crises agudas de pânico:* deve-se administrar 1 comprimido de **Rivotril®** sublingual. Recomenda-se que o tempo de permanência sob a língua seja de 3 minutos, sem deglutir ou mastigar
- *Como ansiolítico em geral:* 0,25 mg a 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 ao 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/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, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia e outros: 0,5 mg a 1,0 mg ao dia (2 vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antivertiginoso 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. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0 mg/dia.

Uso pediátrico

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

Interações fármaco-alimento

Interações com alimentos não foram estabelecidas. Sob 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 essas duas drogas são administradas simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvida 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.

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

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais que ocorreram com maior frequência com **Rivotril®** são referentes à depressão do sistema nervoso central.

Dados de 3 estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, incluindo 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um dos grupos de tratamento ativo foram incluídos.

Tabela 1 – Eventos adversos ocorridos em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um dos grupos de tratamento ativo

Evento adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a < 2 mg/dia (%) (n=129)	2 a < 3 mg/dia (%) (n=113)	> 3 mg/dia (%) (n=235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Dor de cabeça	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção do trato respiratório superior	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

Foram relatadas, entre outras, as seguintes reações adversas:

Distúrbios do Sistema Imunológico: foram relatados reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia com o uso de benzodiazepínicos.

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

Distúrbios psiquiátricos: foram observadas diminuição da concentração, inquietação, estado confusional e desorientação. Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com **Rivotril®**, mas esta pode estar também associada à doença de base. Foram observadas as seguintes reações paradoxais: excitabilidade, irritabilidade, agressividade, agitação, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, pesadelos e sonhos anormais. Em casos raros, pode ocorrer perda da libido. Dependência e retirada, vide item *Abuso e dependência da droga*.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, lentidão de reações, hipotonia muscular, tonturas, ataxia. Estes efeitos adversos são relativamente freqüentes 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 cefaléia. Particularmente no tratamento de longo prazo ou de alta dose, podem ocorrer distúrbios reversíveis como disartria, diminuição de coordenação de movimentos e desordem de marcha (ataxia) e nistagmo. A amnésia anterógrada pode ocorrer durante o uso de benzodiazepinas em doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com as doses mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado. É possível um aumento da freqüência de crises convulsivas durante o tratamento de longo prazo com determinadas formas de epilepsia.

Distúrbios oculares: podem ocorrer distúrbios reversíveis da visão (diplopia), particularmente no tratamento de longo prazo ou de alta dose.

Cardiopatias: foi relatado insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios do sistema respiratório: pode ocorrer depressão respiratória. Esse efeito pode ser agravado pela obstrução pré-existente 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. **Rivotril®** 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: foram relatados náuseas e sintomas epigástricos em casos raros.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: urticária, prurido, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, alterações da pigmentação podem ocorrer em casos raros.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos: fraqueza muscular. Este efeito adverso ocorre relativamente de forma freqüente 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.

Distúrbios renais e urinários: pode ocorrer incontinência urinária em casos raros.

Distúrbios do sistema reprodutivo: pode ocorrer disfunção erétil em casos raros.

Perturbações gerais e condições do local de administração: Fadiga (cansaço, estafa). Este efeito adverso ocorre relativamente de forma freqüente 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. Reações paradoxais, incluindo irritabilidade, foram observadas (vide item *Distúrbios psiquiátricos*).

Lesões, Envenenamento e Complicações processuais: foi observado um risco aumentado de quedas e fraturas em pacientes idosos sob uso de benzodiazepínicos.

Exames complementares: pode ocorrer diminuição da contagem de plaquetas em casos raros.

Abuso e dependência da droga

Ocorreram sintomas de abstinência, com características similares àqueles notados com barbitúricos e álcool (p. ex., convulsões, psicoses, alucinações, distúrbio comportamental, tremor, câimbras musculares) após a descontinuação abrupta de clonazepam. Os sintomas de abstinência mais graves normalmente foram limitados àqueles pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (p. ex., 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*). 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, devido à predisposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Sintomas

A superdose de **Rivotril®** em geral se manifesta por depressão do sistema nervoso central, em graus variáveis, desde sonolência, confusão mental, ataxia, excitação, lentidão de movimento disartria e nistagmo. Coma, hipotensão e depressão respiratória, ocorrem ocasionalmente, mas

são clinicamente tratáveis e reversíveis se apenas o **Rivotril®** tiver sido ingerido sozinho. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. 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.

Conduta

Os sinais vitais devem ser monitorados e medidas de suporte devem ser instituídas pelo médico. Em particular, os pacientes podem necessitar de tratamento sintomático dos efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

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

Em caso de superdose procure um centro de intoxicação ou socorro médico.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Cuidados de armazenamento

Rivotril® comprimidos 0,5 mg e 2,0 mg deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Rivotril® comprimidos sublinguais 0,25 mg devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Rivotril® gotas deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e protegido do calor.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não tome o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns às das benzodiazepinas que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. Assim como para outros benzodiazepínicos acredita-se que esses efeitos podem ser mediados principalmente pela inibição pós-sináptica mediada pelo GABA, embora os dados em animais tenham mostrado adicionalmente um efeito do clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que o 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 do que as anormalidades focais. De acordo com esses achados o clonazepam apresenta efeitos benéficos nas epilepsias generalizadas e focais.

Farmacocinética

Absorção

O clonazepam é rapidamente e quase completamente absorvido após administração oral de **Rivotril**[®] comprimidos. A biodisponibilidade absoluta dos comprimidos de clonazepam é maior do que 90%. As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1-4 horas. A meia-vida de absorção é aproximadamente 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é 90%. Os comprimidos de **Rivotril**[®] são bioequivalentes à solução oral com relação ao nível de absorção do clonazepam, enquanto a taxa de absorção é ligeiramente mais lenta para os comprimidos.

As concentrações de clonazepam no estado de equilíbrio, para um regime de dosagem de uma dose/dia, são 3 vezes maiores que aquelas obtidas com uma única dose oral; as taxas previstas de acúmulo para regimes diários de 2 vezes e três vezes são 5 e 7, respectivamente. Após doses orais múltiplas de 2 mg três vezes ao dia, as concentrações do 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 anticonvulsivante alvo de clonazepam variam de 20 a 70 ng/mL. A concentração plasmática limiar de clonazepam em pacientes com doença do pânico é de aproximadamente 17 ng/mL.

Distribuição

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

O volume médio de distribuição do 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 do clonazepam é entre 82% e 86%.

Metabolismo

O 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 um importante papel no metabolismo de clonazepam particularmente na nitroredução de clonazepam em metabólitos farmacologicamente inativos.

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

Eliminação

Dentro de 4-10 dias 50-70% da radioatividade total de uma dose oral de clonazepam marcado radiativamente, é excretada na urina e 10-30% nas fezes, quase exclusivamente sob a forma livre ou de metabólitos conjugados. Menos de 0,5% 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 do 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.

A meia-vida de eliminação é 30-40 horas. A depuração é 55 mL/min.

Cinquenta a 70% da dose são excretados na urina e 10-30% nas fezes, como metabólitos. A excreção urinária de clonazepam inalterado geralmente é menor que 2% da dose administrada.

As cinéticas de eliminação em crianças são similares àquelas observadas em adultos.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

Não foram realizados estudos controlados para examinar a influência do sexo e idade sobre a farmacocinética do clonazepam. Não foi estudado o efeito das doenças renais e hepáticas sobre a farmacocinética do clonazepam. Entretanto, com base nos critérios farmacocinéticos, não há necessidade de ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal. A meia-vida de eliminação e os valores de depuração em recém-nascidos estão na mesma ordem de magnitude daqueles relatados em adultos. A farmacocinética do clonazepam em pacientes idosos não foi estabelecida.

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 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.

Teratogenicidade: Não foram observados efeitos adversos maternos ou embrio-fetais 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 uma baixa incidência, não relacionada à dose, de um padrão de malformações similares [palato fendido, pálpebra aberta, alterações no osso esterno (estérnebra), imperfeições dos membros].

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico:

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises convulsivas tipo ausência em pacientes refratários a terapia convencional.

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

Convulsões parciais complexas e focais respondem melhor ao clonazepam quando comparada a outros fármacos. Embora o clonazepam seja tão eficaz quanto o diazepam no tratamento de "status epilepticus" seu uso é limitado devido ao efeito depressor no sistema cardiorrespiratório.

Estudos demonstraram que a terapêutica com clonazepam permite a redução ou interrupção de outro anticonvulsivo já em uso.^{3,4,5}

O 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, o clonazepam é eficaz no tratamento de convulsões motoras menores e crises tipo “pequeno mal” refratárias nas doses de 0.05 to 0.3 mg/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 em curto prazo de transtorno do pânico com ou sem agorafobia.¹⁰ O uso de clonazepam por mais de 9 semanas não foi avaliado. A eficácia em crianças abaixo de 18 anos não foi estabelecida¹¹.

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 nos pacientes em surto¹³.

A terapêutica com clonazepam na dose de 1,5 a 6 mg/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 a fluoxetina, o uso de clonazepam na dose de 0,5 a 1 mg ao deitar mostrou-se superior ao uso de fluoxetina como monoterapia. Este efeito foi observado nas primeiras semanas de tratamento.¹⁵

Emprego em síndromes psicóticas:

A eficácia do 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 2 mg ao deitar mostrou-se efetivo na síndrome das pernas inquietas reduzindo de modo significativo os movimentos das pernas assim como melhorando o padrão de sono analisado por polissonografia.¹⁷

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio:

O 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. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico:

Rivotril® está indicado isoladamente ou como adjuvante no tratamento das crises epilépticas mioclônicas, acinéticas, ausências típicas (petit mal), ausências atípicas (síndrome de Lennox-Gastaut). **Rivotril®** 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, **Rivotril®** 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-síncope ou síncope, quedas, zumbidos, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia.

Tratamento da síndrome da boca ardente

4. CONTRA INDICAÇÕES

Rivotril® não deve ser usado por pacientes com história de sensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer dos componentes da fórmula, por pacientes com insuficiência respiratória grave ou com insuficiência hepática grave. 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.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Condições de conservação:

Rivotril® comprimidos 0,5 mg e 2,0 mg deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15° e 30°C).

Rivotril® comprimidos sublinguais 0,25 mg devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Rivotril® gotas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) e protegido do calor.

Via de administração: **Rivotril®** comprimidos, comprimidos sublinguais e gotas deve ser administrado por via oral.

Modo de usar

Rivotril® comprimidos: os comprimidos devem ser ingeridos com um pouco de líquido não-alcoólico.

Rivotril® comprimidos sublinguais: os comprimidos sublinguais devem ser colocados sob a língua para serem dissolvidos na saliva e sofrerem absorção. Os comprimidos sublinguais devem permanecer sob a língua por período não inferior a 3 minutos, sem serem deglutidos ou mastigados.

Rivotril® gotas: para usar deve-se gotejar com o frasco na vertical e bater levemente no fundo para iniciar o gotejamento. Nunca administrar as gotas do frasco diretamente para a boca.

6. POSOLOGIA

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 0,5 mg 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 por outro lado, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de **Rivotril®**, e por isso, a titulação apropriada da dose deve sempre ser realizada individualmente, de acordo com a indicação.

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

Caso você se esqueça de tomar uma dose, nunca se deve dobrar a dose na próxima tomada. Ao invés disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

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 intolerável. A dosagem de manutenção deve ser individualizada para cada paciente dependendo da resposta. A dose diária máxima recomendada é de 20 mg e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isto deve ser considerado antes de adicionar **Rivotril®** ao regime anticonvulsivante existente.

Recém-nascidos e crianças: **Rivotril®** é administrado por via oral. Para minimizar a sonolência, a dose inicial média para recém-nascidos e crianças (até 10 anos de idade ou 30 kg de peso corpóreo) deve estar entre 0,01 e 0,03 mg/kg/dia, porém não deve exceder 0,05 mg/kg/dia administrados divididos em duas ou três doses. A dosagem não deve ser aumentada em mais do que 0,25 a 0,5 mg a cada três dias, até que seja alcançada a dose diária de manutenção de 0,1 a 0,2 mg/kg, a não ser que os ataques epilépticos estejam controlados ou que os efeitos colaterais tornem desnecessário o aumento adicional. Com base nas doses estabelecidas para crianças até 10 anos de idade (ver acima) e para os adultos (ver acima) recomenda-se para pacientes pediátricos com idade entre 10 e 16 anos o seguinte esquema: a dose inicial é de 1 - 1,5 mg/dia, divididos em 2 - 3 doses. A dose pode ser aumentada em 0,25 - 0,5 mg a cada três dias até que seja atingida a dose de manutenção individual (usualmente 3- 6 mg/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 se deitar. O nível da dose de manutenção é atingido após 1 -3 semanas de tratamento. Uma vez que o nível da dose de manutenção é atingido, a quantidade diária pode ser administrada em esquema de dose única à noite.

Antes de adicionar **Rivotril®** a um esquema anticonvulsivante preexistente, deve-se considerar que o uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos eventos adversos.

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 intolerável. 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 a 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 ao 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/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, hipoacusia, hipersensibilidade a sons, hiperacusia, plenitude aural, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia e outros: 0,5 mg a 1,0 mg ao dia (2 vezes ao dia). O aumento da dose não aumenta o efeito antivertiginoso 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. Em geral, a dose recomendada deve variar entre 1,0 e 2,0 mg/dia.

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

Instruções especiais de administração:

Rivotril® pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepiléticos, mas neste caso a dose de cada medicamento deve ser ajustada para atingir o efeito ideal.

Assim como para todos os agentes antiepiléticos, o tratamento com **Rivotril®** não deve ser interrompido bruscamente, mas a dose deve ser reduzida gradativamente (vide item *Reações adversas*).

7. ADVERTÊNCIAS

Considerando que **Rivotril®** 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 **Rivotril®** (vide item *Interações medicamentosas*).

Em alguns estudos, até 30% dos pacientes apresentaram perda da atividade anticonvulsivante, freqüentemente 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, **Rivotril**[®] pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal). Isso pode requerer a adição de anticonvulsivantes adequados ou um aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valpróico e **Rivotril**[®] 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 **Rivotril**[®].

Rivotril[®] pode ser utilizado apenas com especial cautela em pacientes com ataxia cerebelar ou espinal, na eventualidade de intoxicação aguda com álcool ou drogas e em pacientes com hepatopatias graves (ex. cirrose hepática). **Rivotril**[®] deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com antecedentes de alcoolismo ou abuso de drogas.

Uso concomitante de álcool / depressores SNC: O uso concomitante de **Rivotril**[®] com álcool e /ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos do **Rivotril**[®], incluindo possivelmente sedação grave, depressão cardiovascular e/ ou respiratória clinicamente relevantes (vide item *Interações medicamentosas*).

A interrupção abrupta de **Rivotril**[®], particularmente naqueles pacientes recebendo terapia a longo prazo e em doses altas, pode precipitar o estado de mal epiléptico. Portanto, ao descontinuar **Rivotril**[®], é essencial a descontinuação gradual. Enquanto **Rivotril**[®] está sendo descontinuado gradualmente, a substituição concomitante por outro anticonvulsivante deve ser indicada. Os metabólitos de **Rivotril**[®] são excretados pelos rins; para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração da droga para pacientes com insuficiência renal. **Rivotril**[®] 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. Isto deve ser considerado antes da administração do medicamento para pacientes que têm dificuldade para manipular as secreções. Por essa razão e pela possibilidade de depressão respiratória, **Rivotril**[®] deve ser usado com precaução em pacientes com doenças respiratórias crônicas.

A dose de **Rivotril**[®] deve ser cuidadosamente ajustada às necessidades individuais em pacientes com doenças preexistentes do sistema respiratório (por ex. doença pulmonar obstrutiva crônica) ou hepáticas, e em pacientes submetidos a tratamento com outros medicamentos de ação central ou agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (vide item *Interações medicamentosas*).

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

Porfíria: Nos pacientes com porfíria, clonazepam tem que ser usado com cuidado porque pode ter um efeito porfirogênico.

Uso em pacientes deprimidos: **Rivotril**[®] deve ser administrado com precaução para pacientes apresentando sinais ou sintomas de depressão, de maneira similar a outros benzodiazepínicos. Pacientes com histórico de depressão e/ou tentativa de suicídio devem ser mantidos sob rigorosa supervisão.

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.

Rivotril[®] somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.

Em diversos estudos foi sugerida malformação congênita associada ao uso de drogas benzodiazepínicas (diazepam e clordiazepóxido). **Rivotril**[®] 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 seja 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 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 todas as drogas anticonvulsivantes conhecidas.

Os relatórios que sugerem uma elevada incidência de deficiências congênitas em crianças nascidas de mulheres epiléticas 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 epilética, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos para causar defeitos congênitos. A grande maioria das gestantes recebendo medicação anticonvulsivante gera crianças normais. É importante notar que as drogas anticonvulsivantes não devem ser descontinuadas em pacientes para os quais a droga é administrada para prevenir ataques epiléticos por causa da forte possibilidade de precipitar estados epiléticos, com hipóxia e risco de vida. Em casos individuais, onde a gravidade e frequência da disfunção epilética 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 epiléticos moderados não possam representar perigo para o desenvolvimento do embrião ou feto. Essas informações devem ser consideradas no tratamento ou aconselhamento de mulheres epiléticas com potencial para procriar.

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

Lactação

Embora tenha sido mostrado que o clonazepam é excretado pelo leite materno apenas em pequenas quantidades, a mães submetidas ao tratamento com **Rivotril**[®] não devem amamentar. Se houver absoluta indicação para o uso do medicamento, o aleitamento deve ser descontinuado. Mães recebendo **Rivotril**[®] não devem amamentar seus bebês.

Recomendações gerais

O uso de **Rivotril**[®] em mulheres em idade fértil deve ser considerado somente quando a situação clínica permita o risco.

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

Mesmo quando administrado do modo recomendado, o clonazepam pode causar lentidão de reações de tal modo que a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas seja alterada. Este efeito é agravado pelo consumo de álcool. Portanto, deve-se evitar dirigir, operar máquinas e exercer outras atividades que requerem atenção, pelo menos nos primeiros dias do tratamento. A decisão sobre esta questão depende do médico e deve ser baseada na resposta do paciente ao tratamento e na dose recomendada ao paciente.

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

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

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.

Uso em crianças

Devido à 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 **Rivotril**[®] é importante para pacientes pediátricos sendo tratados por distúrbios epiléticos.

Rivotril[®] pode causar aumento da salivagem 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 **Rivotril**[®] 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 item *Abuso e dependência da droga*).

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

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rivotril[®] pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepiléticos. 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, ácido valpróico e divalproato podem aumentar a depuração de clonazepam, assim, diminuindo as concentrações plasmáticas do clonazepam durante o tratamento concomitante.

Clonazepam por si só não induz as enzimas responsáveis pelo seu próprio metabolismo.

Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, sertralina e fluoxetina, não afetam a farmacocinética de clonazepam quando administrados concomitantemente.

Interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco (IFF): A combinação de clonazepam e ácido valpróico pode causar crises epiléticas tipo pequeno mal.

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando **Rivotril**[®] é co-administrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo álcool. O álcool deve ser evitado em pacientes recebendo **Rivotril**[®] (vide item *Advertências*).

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. Sob 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 essas duas drogas são administradas simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvida 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.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Os efeitos colaterais que ocorreram com maior frequência com **Rivotril®** 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 3 estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, incluindo 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela abaixo (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um dos grupos de tratamento ativo foram incluídos.

Tabela 1 – Eventos adversos ocorridos em $\geq 5\%$ dos pacientes em pelo menos um dos grupos de tratamento ativo

Evento adverso	Placebo (%) (n=294)	1 a < 2 mg/dia (%) (n=129)	2 a < 3 mg/dia (%) (n=113)	> 3 mg/dia (%) (n=235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Dor de cabeça	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção do trato respiratório superior	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

Outras reações são:

Distúrbios do Sistema Imunológico: foram relatados reações alérgicas e muito poucos casos de anafilaxia com o uso de benzodiazepínicos.

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

Distúrbios psiquiátricos: foram observadas diminuição da concentração, inquietação, estado confusional e desorientação. Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com **Rivotril**[®], mas esta pode estar também associada à doença de base. Foram observadas as seguintes reações paradoxais: excitabilidade, irritabilidade, agressividade, agitação, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, pesadelos e sonhos anormais. Em casos raros, pode ocorrer perda da libido. Dependência e retirada, vide item *Abuso e dependência da droga*.

Distúrbios do sistema nervoso: sonolência, lentidão de reações, hipotonia muscular, tonturas, ataxia. Estes efeitos adversos são relativamente freqüentes 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 cefaléia. Particularmente no tratamento de longo prazo ou de alta dose, podem ocorrer distúrbios reversíveis como disartria, diminuição de coordenação de movimentos e desordem de marcha (ataxia) e nistagmo. A amnésia anterógrada pode ocorrer durante o uso de benzodiazepinas em doses terapêuticas, sendo que o risco aumenta com as doses mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados com comportamento inadequado. É possível um aumento da freqüência de crises convulsivas durante o tratamento de longo prazo com determinadas formas de epilepsia.

Distúrbios oculares: podem ocorrer distúrbios reversíveis da visão (diplopia), particularmente no tratamento de longo prazo ou de alta dose.

Cardiopatias: foi relatado insuficiência cardíaca, incluindo parada cardíaca.

Distúrbios do sistema respiratório: pode ocorrer depressão respiratória. Esse efeito pode ser agravado pela obstrução pré-existente 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. **Rivotril**[®] 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: foram relatados náuseas e sintomas epigástricos em casos raros.

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos: urticária, prurido, erupção cutânea, perda de cabelo transitória, alterações da pigmentação podem ocorrer em casos raros.

Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conectivos: fraqueza muscular. Este efeito adverso ocorre relativamente de forma freqüente 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.

Distúrbios renais e urinários: pode ocorrer incontinência urinária em casos raros.

Distúrbios do sistema reprodutivo: pode ocorrer disfunção erétil em casos raros.

Perturbações gerais e condições do local de administração: Fadiga (cansaço, estafa). Este efeito adverso ocorre relativamente de forma freqüente 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. Reações paradoxais, incluindo irritabilidade, foram observadas (vide item *Distúrbios psiquiátricos*).

Lesões, Envenenamento e Complicações processuais: foi observado um risco aumentado de quedas e fraturas em pacientes idosos sob uso de benzodiazepínicos.

Exames complementares: pode ocorrer diminuição da contagem de plaquetas em casos raros.

Abuso e dependência da droga

O uso de benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica (vide item *Reações adversas a medicamentos*). O risco de dependência aumenta com a dose e com a duração do tratamento, também é maior em pacientes com antecedentes médicos de álcool e/ou abuso de 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 após períodos mais longos de uso, especialmente com doses elevadas se a dose diária for reduzida rapidamente ou descontinuada bruscamente. Os sintomas incluem psicose, distúrbio comportamental tremor, sudorese, agitação, distúrbios do sono e ansiedade, cefaléia, dores musculares, câimbras, extrema ansiedade, tensão, cansaço, confusão, irritabilidade e convulsões 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 normalmente foram limitados àqueles pacientes que receberam doses excessivas durante um período de tempo prolongado. Sintomas de descontinuação geralmente moderados (p. ex., disforia 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 e deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide item *Posologia*). 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, devido à pré-disposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.

11. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. Superdose de **Rivotril®** é raramente com risco de vida, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apnéia, 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. 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

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

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

Caso a depressão do Sistema Nervoso Central for severa, deve-se levar em consideração o uso de flumazenil (Lanexat®), um antagonista específico do receptor benzodiazepínico. O flumazenil deve ser apenas administrado sob rigorosas condições de monitoramento. O flumazenil possui uma meia-vida curta (cerca de uma hora), portanto, os pacientes administrados com flumazenil requererão monitoramento após a diminuição dos seus efeitos. O flumazenil é para ser usado com extrema precaução na presença de medicamentos que reduzem o limiar de convulsões (por exemplo, antidepressivos tricíclicos). Consulte a bula do flumazenil (Lanexat®) para maiores informações sobre o uso correto deste medicamento.

Advertência

O antagonista da benzodiazepina flumazenil não é indicado em pacientes com epilepsia que foram tratados com benzodiazepinas. O antagonismo dos efeitos benzodiazepínicos em tais pacientes pode provocar convulsões.

12. ARMAZENAGEM

Cuidados de armazenamento

Rivotril® comprimidos 0,5 mg e 2,0 mg devem ser armazenados em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Rivotril® comprimidos sublinguais 0,25 mg devem ser armazenados em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Rivotril® gotas deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) e protegido do calor.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa do produto). Não use o medicamento após a data de validade indicada na embalagem; pode ser prejudicial à saúde.

MS-1.0100. 0072

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 4.0