



Epileptil[®]

Solução oral 2,5mg/mL

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Epileptil[®]

clonazepam

APRESENTAÇÕES

Solução oral 2,5mg/mL

Embalagens contendo 1, 25 e 50 frascos com 10 e 20mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (25 gotas) da solução oral contém:

clonazepam.....2,5mg

Veículo q.s.p.....1mL

Excipientes: sacarina sódica, ácido acético, aroma de pêssego, propilenoglicol e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico

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

Em crises epiléticas clônicas (grande mal), parciais simples, parciais complexas e tônico-clônico generalizadas secundárias, Epileptil[®] 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 auricular, distúrbio da atenção auditiva, diplacusia.

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

Clonazepam é eficaz no tratamento de crises epiléticas do tipo ausência em pacientes refratários à terapia convencional.

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

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

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

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

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

Transtornos de ansiedade

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

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

Transtornos do humor

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

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

Emprego em síndromes psicóticas

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

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

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

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio

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

Tratamento da síndrome da boca ardente

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

Referências bibliográficas:

- 1) Watson P: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1983; 33:117.
- 2) Lope ES & Tanarro FJH: clonazepam therapy in a case of primary reading epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 39:455.
- 3) Hall JH & Marshall PC: clonazepam therapy in reading epilepsy. *Neurology* 1980; 30:550.
- 4) Rail LR: Treatment of self-induced photic epilepsy. *Proc Aust Assoc Neurol* 1973; 9:121.
- 5) Bladin P: The use of clonazepam and anticonvulsan - clinical evaluation. *Med J Aust* 1973; 1:683.
- 6) Fazio C, Manfredi M & Piccinelli A: Treatment of epileptic seizures with clonazepam: a reappraisal. *Arch Neurol* 1975; 32:304-307.
- 7) Birket-Smith E, Lund M, Mikkelsen B et al: A controlled trial on RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):18-25.
- 8) Mikkelsen B & Birket-Smith E: A clinical study of the benzodiazepine RO5-4023 (clonazepam) in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):91-96.
- 9) Lehtovaara R: A clinical trial with clonazepam (RO5-4023). *Acta Neurol Scand* 1973; 49(suppl 53):77.
- 10) Moroz G & Rosenbaum JF: Efficacy, safety, and gradual discontinuation of clonazepam in panic disorder: a placebo-controlled, multicenter study using optimized dosages. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:604-612.
- 11) Kutcher SP & MacKenzie S: Successful clonazepam treatment of adolescents with panic disorder (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:299-301.
- 12) Connor KM, Davidson JRT, Potts NLS et al: Discontinuation of clonazepam in the treatment of social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:373-378.
- 13) Chouinard G, Young SN & Annable L: Antimanic effect of clonazepam. *Biologic Psychiatry* 1983; 4:451-466.
- 14) Kishimoto A, Kamata K, Sugihara T et al: Treatment of depression with clonazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:81-86.
- 15) Smith WT, Londeborg PD, Glaudin V et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.
- 16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1): CD001950. Review.
- 17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679-1681.
- 18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002;8:50-53.
- 19) Grushka M, Epstein J, Mott A et al: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557-561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. Assim como acontece com 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 de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de atividade paroxística, incluindo o aparecimento de ondas pontiagudas e descarga de ondas na ausência de convulsões (pequeno mal), ondas lentas pontiagudas, ondas pontiagudas generalizadas, espículas temporais ou de outra localização, bem como espículas e ondas irregulares.

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

Farmacocinética

Absorção

As concentrações plasmáticas máximas de clonazepam são alcançadas dentro de 1 – 4 horas. A meia-vida de absorção é de, aproximadamente, 25 minutos. A biodisponibilidade absoluta é 90%. Os comprimidos de clonazepam são bioequivalentes à solução oral com relação à extensão de absorção do clonazepam, enquanto a taxa de absorção é ligeiramente mais lenta para os comprimidos.

As concentrações de clonazepam no estado de equilíbrio, para um esquema de administração de uma dose/dia, são três vezes maiores que aquelas obtidas com uma única dose oral. As taxas previstas de acúmulo para regimes diários de duas vezes e três vezes são 5 e 7, respectivamente. Após doses orais múltiplas de 2mg, três vezes ao dia, as concentrações do estado de equilíbrio pré-dose de clonazepam atingiram uma média de 55ng/mL. A relação entre a concentração plasmática e dose administrada de clonazepam é linear. As concentrações plasmáticas anticonvulsivantes alvo de clonazepam variam de 20 a 70ng/mL. A concentração plasmática limiar de clonazepam, em pacientes com doença do pânico, é de, aproximadamente, 17ng/mL.

Distribuição

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

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

Metabolismo

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

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

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

Eliminação

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

Cinquenta por cento a 70% da dose oral de clonazepam é excretada na urina e 10% a 30% nas fezes, quase exclusivamente sob a forma livre ou de metabólitos conjugados. Menos de 2% de clonazepam inalterado aparece na urina.

Os dados disponíveis indicam que a farmacocinética de clonazepam é dose independente. Em voluntários participantes de estudos com dose múltipla, as concentrações plasmáticas de clonazepam são proporcionais à dose. A farmacocinética de clonazepam após a administração repetida é previsível por estudos de dose única. Isso não representa evidência de que clonazepam induz seu próprio metabolismo ou o metabolismo de outros medicamentos em humanos.

As cinéticas de eliminação em crianças são similares às aquelas observadas em adultos.

Farmacocinética em situações clínicas especiais

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. Entretanto, com base nos critérios farmacocinéticos, não há necessidade de ajustes de dose 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 de 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 300mg/kg/dia. Adicionalmente, não há evidência de potencial mutagênico, conforme confirmado pelos três testes de reparo (rec. Pol, Uvr.) e testes de reversão (Ames) ambos *in vitro* ou em ratos (*in vitro* / *in vivo*). Em estudo de fertilidade de duas gerações com clonazepam administrado oralmente para ratos em doses de 10 ou 100mg/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 5mg/kg/dia.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com:

- história de hipersensibilidade aos benzodiazepínicos ou a qualquer dos componentes da fórmula;
- insuficiência respiratória grave;
- insuficiência hepática grave;
- glaucoma agudo de ângulo fechado.

Epileptil® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Considerando que Epileptil® causa depressão do sistema nervoso central (SNC), os pacientes que estejam recebendo este medicamento devem ser advertidos quanto a realizar ocupações perigosas que exijam agilidade mental, como operar máquinas ou dirigir veículos. Também devem ser advertidos sobre o uso concomitante de álcool ou outros medicamentos depressores do SNC durante a terapia com Epileptil® (vide item “Interações Medicamentosas”).

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

Quando usado em pacientes nos quais coexistem vários tipos de distúrbios epiléticos, Epileptil® pode aumentar a incidência ou precipitar o aparecimento de crises tônico-clônicas generalizadas (grande mal).

Isso pode requerer a adição de anticonvulsivantes adequados ou aumento de suas dosagens. O uso concomitante de ácido valproico e Epileptil® pode causar estado epilético de pequeno mal.

Recomenda-se realizar exames de sangue periódicos e testes da função hepática durante a terapia a longo prazo com Epileptil®.

Epileptil® deve ser usado 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 (por exemplo, cirrose hepática). Epileptil® deve ser utilizado com extrema cautela em pacientes com antecedentes de alcoolismo ou abuso de drogas.

Uso concomitante de álcool / depressores do SNC: o uso concomitante de Epileptil® com álcool e/ou depressores do SNC deve ser evitado. Essa utilização concomitante tem potencial para aumentar os efeitos clínicos de Epileptil®, incluindo possivelmente sedação grave, depressão cardiovascular e/ou respiratória clinicamente relevante (vide item “Interações Medicamentosas”).

A interrupção abrupta de Epileptil®, particularmente naqueles pacientes que recebem terapia a longo prazo e em doses altas, pode precipitar o estado de mal epilético. Portanto, ao descontinuar Epileptil®, é essencial a descontinuação gradual. Enquanto Epileptil® está sendo descontinuado gradualmente, a substituição concomitante por outro anticonvulsivante deve ser indicada.

Os metabólitos de Epileptil® são excretados pelos rins. Para evitar seu acúmulo excessivo, cuidados especiais devem ser tomados na administração do medicamento a pacientes com insuficiência renal.

Epileptil® pode causar aumento da salivação e das secreções brônquicas em lactentes e crianças pequenas. Por isso, recomenda-se especial atenção para manter as vias aéreas

livres. Isso deve ser considerado antes da administração do medicamento a pacientes que têm dificuldade para manipular as secreções. Por essa razão e pela possibilidade de depressão respiratória, Epileptil[®] deve ser usado com precaução em pacientes com doenças respiratórias crônicas.

A dose de Epileptil[®] deve ser cuidadosamente ajustada às necessidades individuais em pacientes com doenças preexistentes do sistema respiratório (por exemplo, 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, de deficiência de *Lapp lactase* ou de má absorção da glicose/galactose não devem tomar este medicamento.

Porfiria: em pacientes com porfiria, clonazepam tem que ser usado com cuidado porque pode ter um efeito porfirogênico.

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

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

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

Uso em pacientes deprimidos: Epileptil[®] deve ser administrado com precaução para pacientes que apresentam 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.

Uso em crianças

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

Epileptil[®] pode causar aumento da salivação e das secreções brônquicas em lactentes e crianças pequenas. Portanto, recomenda-se especial atenção para manter as vias aéreas livres.

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

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

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.

Epileptil[®] somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta. Em diversos estudos, foi sugerida malformação congênita associada ao uso de medicamentos benzodiazepínicos (diazepam e clordiazepóxido). Epileptil[®] só deve ser administrado a gestantes se os benefícios potenciais superarem os riscos potenciais para o

feto. Deve ser considerada a possibilidade de que uma mulher em idade fértil pode estar grávida por ocasião do início da terapia. Caso este medicamento seja usado durante a gravidez, a paciente deve ser avisada do perigo potencial ao feto. As pacientes também devem ser avisadas que, se engravidarem ou pretenderem engravidar durante a terapia, devem consultar seu médico sobre a possibilidade de descontinuar o medicamento.

Distúrbio epiléptico

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

Os estudos que sugerem uma elevada incidência de deficiências congênitas em crianças nascidas de mulheres epiléticas tratadas com medicamentos 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, por exemplo, fatores genéticos ou a própria condição epilética, que podem ser mais importantes que a terapia com medicamentos, em relação à causa de defeitos congênitos. A grande maioria das gestantes em uso de medicação anticonvulsivante gera crianças normais. É importante notar que os medicamentos anticonvulsivantes não devem ser descontinuados em pacientes para os quais o medicamento é administrado para prevenir ataques epiléticos, por causa da forte possibilidade de precipitar estados epiléticos, com hipóxia e risco de morte. Em casos individuais, em que a gravidade e frequência da disfunção epilética permitem a interrupção do medicamento, sem que isso represente sério risco para a paciente, a descontinuação do medicamento pode ser considerada antes e durante a gravidez, embora não se possa dizer com confiança que mesmo ataques 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 engravidar.

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

Lactação

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

Mães que recebem Epileptil[®] não devem amamentar seus bebês.

Recomendações gerais

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

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

Abuso e dependência do medicamento

O uso de benzodiazepínicos pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica (vide item “Reações adversas”). O risco de dependência aumenta de acordo com a dose e com a duração do tratamento e também é maior em pacientes com antecedentes médicos de álcool e/ou abuso de drogas.

Uma vez que a dependência se desenvolve, a descontinuação brusca do tratamento será acompanhada pelos sintomas de abstinência. Durante tratamentos prolongados, os sintomas de abstinência podem se desenvolver, especialmente com doses elevadas, quando a dose diária for reduzida rapidamente ou descontinuada bruscamente. Os sintomas incluem psicose, distúrbio comportamental, tremor, sudorese, agitação, distúrbios do sono e ansiedade, cefaleia, 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 (por exemplo, disforia e insônia) foram relatados após a descontinuação abrupta de benzodiazepínicos administrados continuamente em níveis terapêuticos durante vários meses. Consequentemente, após a terapia prolongada, a interrupção abrupta deve ser geralmente evitada, e deve ser realizada diminuição gradual e programada (vide item “Posologia e Modo de Usar”). Os indivíduos predispostos a adquirir dependência (como os viciados em drogas ou álcool) devem ser vigiados com cuidado, quando recebem clonazepam ou outros agentes psicotrópicos, por causa da predisposição desses pacientes em adquirir hábito e dependência.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Epileptil[®] pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepilépticos. 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 valproico e divalproato podem aumentar a depuração de clonazepam, reduzindo assim as concentrações plasmáticas de clonazepam durante o tratamento concomitante.

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

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

A literatura sugere que a ranitidina, um agente que diminui a acidez estomacal, não altera de forma significativa a farmacocinética de clonazepam.

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

Efeitos aumentados sobre a sedação, respiração e hemodinâmica podem ocorrer quando Epileptil[®] é coadministrado com qualquer agente depressor de ação central, incluindo

álcool. O álcool deve ser evitado por pacientes que recebem Epileptil® (vide item “Advertências e Precauções”).

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 esses dois medicamentos são administrados simultaneamente. O suco de toranja diminui a atividade do citocromo P-450 3A4, que está envolvido no metabolismo de clonazepam, e pode contribuir para o aumento das concentrações plasmáticas do fármaco.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DURANTE O CONSUMO ESTE PRODUTO DEVE SER MANTIDO NO CARTUCHO DE CARTOLINA, CONSERVADO EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 A 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas: solução límpida incolor a levemente amarelada com aroma de pêssego.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

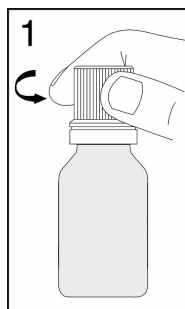
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

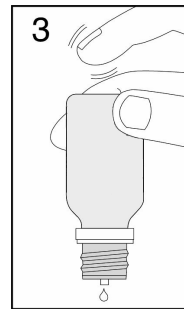
A tampa possui lacre inviolável. Caso o lacre esteja rompido, não receba o frasco ou retorne ao local da compra.



1- Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.



2- Virar o frasco.



3- Com o conta-gotas para o lado de baixo, bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.

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. Recomenda-se, de modo geral, que o tratamento seja iniciado com doses mais baixas, que poderão ser aumentadas conforme necessário. As doses insuficientes não produzem o efeito desejado, e, entretanto, doses muito elevadas ou excessivas acentuam os efeitos adversos de clonazepam. Por isso, o ajuste apropriado da dose deve sempre ser realizado individualmente, de acordo com a indicação.

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

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

Distúrbios epilépticos

Adultos

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

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

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

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

Crianças com idade entre 10 e 16 anos

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

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

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

Tratamento dos transtornos de ansiedade

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

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

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

Tratamento dos transtornos do humor

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

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

Para o emprego em síndromes psicóticas

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

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

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

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

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

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

Com relação ao uso pediátrico do produto, considerando a documentação clínica existente, pode-se concluir que este medicamento pode ser utilizado, com segurança, em pediatria.

Tem sido recomendado utilizar doses iniciais de 0,01 e 0,03mg/kg/dia, porém sem exceder 0,05mg/kg/dia, administrado em duas ou três doses.

Instruções especiais de administração

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

Assim como para todos os agentes antiepiléticos, o tratamento com Epileptil[®] não deve ser interrompido bruscamente. Desse modo, a dose deve ser reduzida gradativamente (vide item “Reações adversas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de três estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, que incluíram 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em $\geq 5\%$ 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 < 2mg/dia (%) (n = 129)	2 a < 3mg/dia (%) (n = 113)	> 3mg/dia (%) (n = 235)
Sonolência	15,6	42,6	58,4	54,9
Cefaleia	24,8	13,2	15,9	21,3
Infecção de vias aéreas superiores	9,5	11,6	12,4	11,9
Fadiga	5,8	10,1	8,8	9,8
Gripe	7,1	4,7	7,1	9,4
Depressão	2,7	10,1	8,8	9,4
Vertigem	5,4	5,4	12,4	8,9
Irritabilidade	2,7	7,8	5,3	8,5
Insônia	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxia	0,3	0,8	4,4	8,1
Perda do equilíbrio	0,7	0,8	4,4	7,2
Náusea	5,8	10,1	9,7	6,8
Coordenação anormal	0,3	3,1	4,4	6,0
Sensação de cabeça leve	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusite	3,7	3,1	8,0	4,3
Concentração prejudicada	0,3	2,3	5,3	3,8

Pós-comercialização:

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

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

Distúrbios psiquiátricos: foram observados amnésia, alucinações, histeria, libido aumentada ou diminuída, insônia, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), ataque de ansiedade, despersonalização, disforia, labilidade emocional, distúrbio de memória, desinibição orgânica, ideias suicidas, lamentações, diminuição da concentração, inquietação, estado confusional e desorientação. Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com Epileptil[®], a qual também pode estar 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 do medicamento”.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Distúrbios do ouvido: otite, vertigem.

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

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

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Os benzodiazepínicos geralmente causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A superdose deste medicamento está raramente associada com risco de morte, caso o medicamento tenha sido tomado isoladamente, mas pode levar à arreflexia, apneia, hipotensão arterial, depressão cardiorrespiratória e coma. Se ocorrer coma, normalmente tem duração de poucas horas; porém, pode ser prolongado e cíclico, particularmente em pacientes idosos. Os efeitos de depressão respiratória por benzodiazepínicos são mais sérios em pacientes com doença respiratória.

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

Tratamento

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

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

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

Advertência

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

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

DIZERES LEGAIS

M.S. nº 1.0370.0327

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

LABORATÓRIO

TEUTO BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

Indústria Brasileira



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