

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rivotril 0,5 mg comprimidos

Rivotril 2 mg comprimidos

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rivotril 0,5 mg comprimidos

Cada comprimido contém 0,5 mg de clonazepam.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose monohidratada - 40 mg

Rivotril 2 mg comprimidos

Cada comprimido contém 2 mg de clonazepam.

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose anidra - 121,5 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Os comprimidos são ranhurados para permitirem a administração de doses menores. Para partir o comprimido, segure-o com a ranhura voltada para cima e aplique pressão para baixo.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Rivotril está indicado, principalmente como adjuvante ou em situações refratárias, na maioria das formas de epilepsia, especialmente nas crises de ausências incluindo crises de ausências atípicas; síndrome de Lennox-Gastaut; crises mioclónicas e atónicas. Nos espasmos infantis (síndrome de West) e nas crises tónico-clónicas apenas está indicado como adjuvante ou em casos refratários.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de Rivotril deve ser determinada individualmente de acordo com a resposta clínica do doente e a tolerância ao fármaco.

Rivotril 0,5 mg comprimidos pode ser dividido em metades iguais para facilitar a posologia. Rivotril 2 mg comprimidos pode ser dividido em metades ou quartos iguais para facilitar a posologia.

#### Dose padrão

Antes de incluir Rivotril num regime terapêutico anticonvulsivante já estabelecido, deve considerar-se que a utilização de múltiplos agentes pode resultar num aumento dos efeitos adversos.

Os comprimidos ranhurados de Rivotril 0,5 mg permitem a administração de doses baixas na fase inicial do tratamento do adulto.

O efeito de uma única dose de Rivotril tem início 30-60 minutos após administração oral e prolonga-se por 6-8 horas em crianças e 8-12 horas em adultos.

Para evitar a ocorrência de efeitos adversos no início do tratamento é essencial iniciá-lo com a dose mínima recomendada, aumentando-a progressivamente até atingir a dose de manutenção adequada ao doente.

#### População pediátrica

Crianças até 10 anos (ou até 30 Kg de peso): a dose inicial é de 0,01-0,03 mg/Kg por dia, dividida em 2-3 doses. A dose poderá ser aumentada em não mais de 0,25-0,5 mg de 3 em 3 dias até ser atingida a dose de manutenção (aprox. 0,1 mg/Kg por dia), a crise estar controlada ou até que o aparecimento de efeitos adversos impeça o aumento da dose. A dose diária máxima na criança, 0,2 mg/Kg, não deve ser excedida.

Com base nas doses determinadas para crianças até 10 anos (ver acima) e para adultos (ver abaixo) foram estabelecidas as seguintes recomendações posológicas para crianças dos 10 aos 16 anos: a dose inicial é de 1-1,5 mg/dia, dividida em 2 a 3 doses. A dose poderá ser aumentada em 0,25-0,5 mg de 3 em 3 dias até se atingir a dose de manutenção individual (geralmente 3-6 mg/dia).

#### Adultos

A dose inicial não deve exceder 1,5 mg/dia, dividida em 3 doses. A dose poderá sofrer aumentos de 0,5 mg de 3 em 3 dias até que a crise esteja controlada ou o aparecimento de efeitos adversos impeça o aumento. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada doente de acordo com a resposta ao tratamento. Geralmente é suficiente uma dose de manutenção de 3-6 mg por dia. A dose terapêutica máxima para adultos (20 mg/dia) não deve ser excedida.

A dose diária deve ser dividida em 3 doses iguais. Se as doses não forem igualmente divididas, a dose maior deve ser administrada ao deitar. A dose de manutenção é alcançada de preferência 1-3 semanas após o início da terapêutica. Uma vez atingida a dose de manutenção, a dose diária pode ser administrada numa única toma, à noite.

#### Regimes posológicos especiais

Idosos (doentes com idade superior a 65 anos):

Deve ser usada a menor dose possível e recomenda-se precaução durante a titulação de dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal:

Não foi estudada a segurança e eficácia do clonazepam em doentes com compromisso renal, no entanto, com base em considerações farmacocinéticas não é necessário ajustar a dose nestes doentes (ver secção 5.2).

#### Compromisso hepático:

Doentes com compromisso hepático grave não devem ser tratados com clonazepam (ver secção 4.3). Em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado deve ser administrada a menor dose possível (ver secções 4.2 e 4.4).

Clonazepam pode ser administrado concomitantemente com um ou mais antiepiléticos; nesta situação, a dose de cada um dos fármacos deve ser ajustada de modo a obter-se o efeito ótimo.

À semelhança do que se verifica com todos os agentes antiepiléticos, o tratamento com clonazepam não deve ser interrompido subitamente mas sim de uma forma gradual (ver secção 4.8).

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Rivotril está contraindicado em doentes com insuficiência respiratória grave ou compromisso hepático grave, uma vez que as benzodiazepinas podem causar encefalopatia hepática.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Pode ocorrer alguma perda do efeito no decorrer do tratamento com clonazepam.

#### Compromisso hepático

As benzodiazepinas podem ter um papel contributivo no desencadeamento de episódios de encefalopatia hepática no compromisso hepático grave. Recomenda-se precaução aquando da administração de Rivotril a doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.3).

#### SNC, perturbação psicótica e depressão

Recomenda-se especial cuidado na utilização de Rivotril em doentes com ataxia.

As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de primeira linha da doença psicótica. Doentes com história de depressão e/ou tentativa de suicídio devem ser mantidos sob estreita supervisão.

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para o clonazepam.

Portanto, os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os

prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.

#### Miastenia gravis

Como com qualquer substância depressora do SNC e/ou relaxante muscular, recomenda-se especial cuidado na administração de Rivotril a doentes com miastenia gravis.

#### Uso concomitante de álcool / Depressores do SNC

Deve evitar-se o uso concomitante de Rivotril com álcool e/ou depressores do SNC, dado que existe um potencial de aumento dos efeitos clínicos do Rivotril, incluindo possivelmente sedação grave que pode resultar em coma ou morte, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevantes (ver secção 4.5).

Recomenda-se especial cuidado na administração de Rivotril em situações de intoxicação aguda com álcool ou drogas.

#### Reações psiquiátricas e "paradoxais"

Sabe-se que ocorrem reações paradoxais, tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ansiedade, delírio, fúria, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos quando se usam benzodiazepinas (ver secção 4.8). Se estas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado. As reações paradoxais ocorrem mais frequentemente em crianças e idosos.

#### Amnésia

O risco de amnésia anterógrada, que pode ocorrer com doses terapêuticas de benzodiazepinas, aumenta com doses elevadas.

#### Apneia do sono

A utilização de benzodiazepinas em doentes com apneia do sono não é recomendada devido ao potencial efeito aditivo da depressão respiratória. A apneia do sono parece ser mais comum em doentes com epilepsia e a relação entre a apneia do sono, a ocorrência de convulsões e a hipóxia pós-ictal deve ser considerada à luz da sedação e depressão respiratória induzidas pelas benzodiazepinas. Assim, recomenda-se a utilização de Rivotril em doentes epiléticos com apneia do sono apenas quando os benefícios esperados excedam os potenciais riscos.

#### Doenças respiratórias

A dose de Rivotril deve ser cuidadosamente adaptada às necessidades individuais dos doentes com doença respiratória pré-existente (por ex. doença pulmonar obstrutiva crónica).

#### Epilepsia

A dose de Rivotril deve ser cuidadosamente adaptada às necessidades individuais dos doentes sujeitos a terapêutica com outros agentes de ação central ou anticonvulsivantes (antiepiléticos) (ver secção 4.5).

Os anticonvulsivantes, incluindo o Rivotril, não devem ser interrompidos abruptamente em doentes epiléticos, pois isso pode precipitar um status epilepticus. Sempre que, na opinião do médico, seja necessária uma redução da dosagem ou a interrupção da terapêutica, estas devem ser feitas de forma gradual.

Nos bebés e crianças pequenas, Rivotril pode provocar hipersalivação e aumento da secreção brônquica. Assim, deve prestar-se especial atenção à manutenção da permeabilidade das vias respiratórias.

#### Porfíria

Rivotril deve ser administrado com precaução em doentes com porfíria, pois pode ter um efeito porfirinogénico.

#### Abuso de drogas e dependência

A utilização de benzodiazepinas pode gerar dependência física e psicológica (ver secção 4.8). O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento, é também maior em doentes com história médica de abuso de álcool e/ou de drogas. Foi notificado abuso em utilizadores abusivos de outros fármacos. Recomenda-se extrema precaução na administração de Rivotril em doentes com história de abuso de álcool ou de drogas.

Quando se desenvolve dependência física, a interrupção brusca do tratamento será acompanhada de sintomas de privação. Durante o tratamento prolongado ou com doses elevadas, os sintomas de privação podem surgir se a dose diária for reduzida ou interrompida subitamente. Os sintomas incluem tremor, sudorese, agitação, perturbações do sono e ansiedade, cefaleias, diarreia, mialgias, ansiedade extrema, tensão, inquietação, alterações de humor, confusão, irritabilidade e crises epiléticas que podem estar subjacentes à própria doença.

Nos casos graves pode ocorrer desrealização, despersonalização, hiperacusis, adormecimento e formigueiro nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico ou alucinações. Uma vez que o risco de sintomas de privação é maior após a interrupção brusca da terapêutica, mesmo o tratamento de curta duração deve ser sempre finalizado com a redução gradual da dose diária. O risco de sintomas de privação aumenta quando as benzodiazepinas são utilizadas em associação com sedativos diurnos (tolerância cruzada).

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Rivotril pode ser administrado concomitantemente com um ou mais agentes antiepiléticos. A probabilidade de interação farmacocinética com estes fármacos é reduzida. Porém, a introdução de um novo fármaco num regime terapêutico já estabelecido implica uma rigorosa avaliação da resposta ao tratamento, pois efeitos adversos como sedação e apatia são mais suscetíveis de ocorrer. Nestas situações, é necessário ajustar a dose de cada fármaco, de modo a obter o efeito desejado.

O tratamento concomitante com fenitoína ou primidona pode alterar a concentração plasmática de fenitoína ou primidona (em geral, um aumento).

Interações farmacocinéticas fármaco-fármaco (IFF):

Os fármacos antiepiléticos, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e, em menor extensão, valproato podem aumentar a depuração do clonazepam, reduzindo assim as concentrações plasmáticas de clonazepam em mais de 38% durante uma terapêutica combinada.

Rivotril pode influenciar as concentrações de fenitoína. Devido à natureza bidirecional da interação clonazepam-fenitoína, verificou-se que os níveis de fenitoína se mantiveram, aumentaram ou diminuíram após a coadministração de Rivotril, dependendo da dosagem e de fatores relacionados com o doente.

Rivotril não induz as enzimas responsáveis pelo seu próprio metabolismo. As enzimas responsáveis pelo metabolismo de Rivotril não foram claramente identificadas, mas incluem o CYP3A4. Os inibidores do CYP3A4 (por ex. fluconazol) podem afetar o metabolismo de Rivotril e levar a concentrações e efeitos exagerados.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, sertralina (indutor fraco do CYP3A4) e fluoxetina (inibidor do CYP2D6), e o antiepilético felbamato (inibidor do CYP2C19; indutor do CYP3A4), não afetam a farmacocinética do clonazepam quando administrados concomitantemente.

Interações farmacodinâmicas fármaco-fármaco (IFF):

A combinação de Rivotril com o ácido valproílico pode ocasionalmente provocar crises de ausência (pequeno mal).

Podem também ocorrer efeitos indesejáveis mais intensos como sedação e depressão cardiorrespiratória quando se coadministra Rivotril com qualquer depressor do SNC, incluindo o álcool.

Evitar o álcool em doentes a receber Rivotril (secção 4.4).

Consultar a secção 4.9 Sobredosagem acerca de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

Em terapêutica combinada com fármacos de ação central, a dose de cada fármaco deve ser adaptada de modo a obter o efeito desejado.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Com base nos estudos pré-clínicos não se pode excluir a possibilidade de que o clonazepam possa provocar malformações congénitas. As avaliações epidemiológicas evidenciam que os fármacos anticonvulsivantes têm efeitos teratogénicos. No entanto, é difícil determinar a partir dos estudos epidemiológicos publicados quais são os fármacos ou combinações de fármacos responsáveis pelas malformações do recém-nascido. É também possível que outros fatores, por ex. fatores genéticos, ou a própria epilepsia, contribuam mais do que o tratamento farmacológico para o desenvolvimento de malformações. Nestas circunstâncias, o medicamento apenas deve ser administrado em mulheres grávidas se o potencial benefício superar o risco para o feto.

Durante a gravidez, Rivotril apenas pode ser administrado se houver uma indicação irrefutável. A administração de doses altas no último trimestre de gravidez ou durante o parto pode causar irregularidades do ritmo cardíaco fetal, assim como hipotermia, hipotonia, depressão respiratória leve e dificuldades de sucção no recém-nascido. Deve ser tido em consideração que tanto a própria gravidez como a descontinuação abrupta da medicação podem causar exacerbação da epilepsia.

Foram reportados ocasionalmente sintomas de abstinência com benzodiazepinas em recém-nascidos.

##### Amamentação

Embora o clonazepam passe para o leite materno apenas em pequenas quantidades, as mães tratadas com Rivotril não devem amamentar. Se o tratamento com Rivotril for absolutamente necessário, deve abandonar-se o aleitamento materno.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Mesmo quando utilizado conforme prescrito, clonazepam pode lentificar as reações, afetando a capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas. Este efeito é agravado pela ingestão de álcool.

Durante o tratamento com Rivotril, ou pelo menos durante os primeiros dias, deve evitar-se a realização de atividades como a condução, utilização de máquinas, bem como outras tarefas potencialmente perigosas. A decisão do médico a este respeito deve basear-se na dose administrada e na resposta do doente ao tratamento (ver secções 4.5 e 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Pós-comercialização

Doenças do sistema imunitário: reações alérgicas e casos muito raros de anafilaxia.

Perturbações do foro psiquiátrico: perturbações emocionais e do humor, confusão e desorientação. Pode ocorrer depressão em doentes tratados com Rivotril, podendo também estar associada à doença subjacente.

Foram observadas as seguintes reações paradoxais: inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, perturbações do sono, delírios, fúria, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicoses, hiperatividade, comportamento inadequado e outros efeitos comportamentais adversos são conhecidos por ocorrer.

Se estas reações ocorrerem, o tratamento deve ser descontinuado. As reações paradoxais ocorrem mais frequentemente em crianças e idosos.

Em casos raros podem ocorrer alterações da libido.

Dependência e privação (ver a secção 4.4).

Doenças do sistema nervoso: diminuição da concentração, sonolência, reação lentificada, hipotonia muscular, vertigens, ataxia (ver secção 4.4). Em casos raros observou-se cefaleia. Muito raramente observou-se ocorrência de convulsões generalizadas.

Afeções reversíveis como disartria, reduzida coordenação de movimentos e perturbação da marcha (ataxia) e nistagmo (ver secção 4.4).

Amnésia anterógrada e efeitos amnésicos podem associar-se a comportamento inadequado (ver secção 4.4).

Em certas formas de epilepsia, é possível um aumento da frequência das crises (ver secção 4.4).

Afeções oculares:

Afeções reversíveis da visão (diplopia) (ver secção 4.4).

Frequentes: nistagmo

Cardiopatias:

Insuficiência cardíaca, incluindo paragem cardíaca.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:  
Depressão respiratória (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais:  
Foram notificados em casos raros: náuseas e sintomas epigástricos.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:  
Podem ocorrer em casos raros urticária, prurido, erupção cutânea, alopecia temporária, alteração da pigmentação.

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:  
Fraqueza muscular (ver secção 4.4).

Doenças renais e urinárias:  
Em casos raros pode ocorrer incontinência urinária.

Doenças dos órgãos genitais e da mama:  
Em casos raros pode ocorrer disfunção erétil.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:  
Fadiga (cansaço, abatimento), (ver secção 4.4).

Exames complementares de diagnóstico:  
Em casos raros pode ocorrer redução do número de plaquetas.

Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações:  
Foram notificadas quedas e fraturas em utilizadores de benzodiazepinas. Observou-se um aumento do risco em doentes que tomam concomitantemente outros sedativos (incluindo bebidas alcoólicas) e em idosos.

População pediátrica:  
Doenças endócrinas: casos isolados de desenvolvimento prematuro reversível das características sexuais secundárias (puberdade precoce incompleta).

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: em bebés e crianças pequenas, hipersalivação ou aumento das secreções brônquicas (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas  
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:  
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53



1749-004 Lisboa  
Tel: +351 21 798 73 73  
Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

Geralmente as benzodiazepinas causam sonolência, ataxia, disartria e nistagmo. A sobredosagem com Rivotril raramente tem risco de vida se for ingerido isoladamente, mas pode levar a arreflexia, apneia, hipotensão, depressão cardiorrespiratória e coma. O coma, caso ocorra, tem normalmente uma duração de poucas horas, mas pode ser mais prolongado e cíclico, particularmente em idosos. Em doentes com concentrações plasmáticas supraterapêuticas pode ocorrer um aumento da frequência de crises epiléticas (ver secção 5.2). Os efeitos de depressão respiratória das benzodiazepinas são mais graves em doentes com doença respiratória.

As benzodiazepinas aumentam os efeitos de outros depressores do sistema nervoso central, incluindo o álcool.

##### Tratamento

Monitorizar os sinais vitais do doente e instituir medidas de suporte de acordo com o estado clínico do doente. Em particular, os doentes podem necessitar de tratamento sintomático para os efeitos cardiorrespiratórios ou efeitos do sistema nervoso central.

Deve evitar-se absorção adicional através de um método apropriado, p.ex. tratamento com carvão ativado dentro de 1-2 horas. Caso seja utilizado o carvão ativado, será imperativo fazer uma proteção das vias aéreas em doentes sonolentos. Em caso de ingestão mista, pode considerar-se a lavagem gástrica, embora não deva ser uma medida de rotina.

Caso a depressão do SNC seja grave, deve considerar-se a administração de flumazenilo, um antagonista das benzodiazepinas. Este apenas deverá ser administrado em condições de rigorosa monitorização. O flumazenilo tem uma semivida curta (cerca de 1 hora), pelo que os doentes necessitarão de vigilância depois dos seus efeitos desaparecerem. O flumazenilo tem de ser usado com extrema precaução na presença de fármacos que reduzam o limiar convulsivo (por ex. antidepressivos tricíclicos). Para mais informação sobre a utilização de flumazenilo, consultar o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

##### Atenção

O antagonista das benzodiazepinas, flumazenilo, não está indicado em doentes com epilepsia em tratamento com benzodiazepinas. O antagonismo do efeito das benzodiazepinas pode provocar convulsões nestes doentes.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.6 – Sistema Nervoso Central. Antiepiléticos e anticonvulsivantes  
Código ATC: N03AE01

O clonazepam tem propriedades farmacológicas comuns às benzodiazepinas, incluindo propriedades anticonvulsivas, sedativas, miorelaxantes e ansiolíticas.

Os efeitos a nível central das benzodiazepinas são mediados pelo reforço da neurotransmissão GABAérgica nas sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepinas, a afinidade do receptor do GABA para o neurotransmissor é intensificada por uma modulação alostérica positiva que resulta numa acção aumentada do GABA libertado no fluxo de iões cloreto através da membrana pós-sináptica.

Estudos efetuados em animais referem também uma acção do clonazepam sobre a serotonina. A experimentação animal e a investigação eletroencefalográfica realizada no homem demonstraram que o clonazepam inibe rapidamente diversos tipos de atividade paroxística: descarga de ponta-onda nas crises de ausência (pequeno-mal), ponta-onda lenta, ponta-onda generalizada, ponta de localização temporal ou outra e ponta-onda irregular. As alterações eletroencefalográficas generalizadas são mais rapidamente suprimidas do que as focais. De acordo com estes dados, o clonazepam tem efeitos benéficos nas epilepsias generalizadas e focais.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O clonazepam é rápida e quase completamente absorvido após a administração oral de Rivotril comprimidos. A concentração plasmática máxima do clonazepam é atingida em 1- 4 horas. A semivida de absorção é, aproximadamente, 25 min. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 90% com grandes diferenças interindividuais. Rivotril comprimidos é bioequivalente à solução oral relativamente à extensão da absorção do clonazepam, enquanto a velocidade de absorção é ligeiramente menor para os comprimidos.

As concentrações plasmáticas de clonazepam no estado estacionário para um regime posológico de dose única diária são 3 vezes superiores às observadas após uma dose única oral; as taxas de acumulação previsíveis para regimes posológicos bid e tid são de 5 e 7, respetivamente. Após múltiplas doses orais de 2 mg, três vezes ao dia, as concentrações plasmáticas pré-dose de clonazepam no estado estacionário foram de cerca de 55 ng/ml. A relação entre a dose-concentração plasmática de clonazepam é linear. As concentrações plasmáticas anticonvulsivantes alvo do clonazepam situam-se entre 20 e 70 ng/ml. A maioria dos doentes com concentrações plasmáticas no estado estacionário acima de 100 ng/ml desenvolveram efeitos tóxicos graves incluindo aumento da frequência de convulsões.

### Distribuição

O clonazepam é muito rapidamente distribuído para os vários órgãos e tecidos corporais, sendo preferencialmente absorvido pelas estruturas cerebrais. A semivida de distribuição é de, aproximadamente, 0,5-1 hora. O volume de distribuição é 3l/Kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de 82-86%.

### Metabolismo

O clonazepam é extensivamente metabolizado por redução em 7-amino-clonazepam e por N-acetilação em 7-acetamino-clonazepam. Adicionalmente, ocorre hidroxilação na posição C-3. O citocromo hepático P 450 3A4 está envolvido na nitroredução do clonazepam em metabolitos farmacologicamente pouco ativos ou inativos.

Os metabolitos estão presentes na urina tanto na forma livre, como na forma conjugada (glucuronido e sulfato).

#### Eliminação

A semivida de eliminação do clonazepam situa-se entre 30 e 40 horas e é independente da dose. A depuração é de cerca de 55 ml/min, independentemente do género, mas valores de peso normalizados diminuem com o aumento do peso corporal. De 50 a 70 % da dose é excretada na urina e 10-30% nas fezes na forma de metabolitos. A excreção urinária do clonazepam inalterado é geralmente inferior a 2% da dose administrada.

#### Farmacocinética em populações especiais

##### Compromisso renal

O compromisso renal não afeta a farmacocinética do clonazepam. Com base nos critérios farmacodinâmicos, não é necessário efetuar ajuste posológico em doentes com compromisso renal.

##### Compromisso hepático

Em doentes cirróticos a ligação de clonazepam às proteínas do plasma é significativamente diferente em relação a indivíduos saudáveis (fracção livre  $17.1 \pm 1.0\%$  vs  $13.9 \pm 0.2\%$ ). Apesar da influência do compromisso hepático na farmacocinética de clonazepam não ter sido mais investigada, a experiência com outra nitrobenzodiazepina (nitrozepam) muito semelhante indica que a depuração do clonazepam livre pode estar reduzida na cirrose hepática.

##### Idosos (doentes com idade superior a 65 anos):

A farmacocinética de clonazepam nos idosos ainda não foi estabelecida. Os efeitos farmacológicos das benzodiazepinas parecem ser maiores em doentes idosos em comparação com doentes jovens mesmo para concentrações plasmáticas de benzodiazepinas similares, possivelmente devido a alterações relacionadas com a idade nas interações fármaco-receptor, mecanismos pós receptor e funcionamento dos órgãos.

##### População pediátrica:

De modo geral, a farmacocinética de eliminação em crianças é semelhante à observada em adultos. Após administração de doses terapêuticas a crianças (0.03-0.11 mg/kg) as concentrações sérias estão no mesmo intervalo (13-72 ng/ml) das concentrações efetivas em adultos.

Em recém-nascidos, os valores de depuração são dependentes da idade pós-natal.

Os valores da semivida de eliminação nos recém-nascidos são da mesma magnitude dos reportados em adultos.

Foram reportados valores de depuração de  $0.42 \pm 0.32$  ml/min/kg (2-18 anos de idade) e  $0.88 \pm 0.4$  ml/min/kg (7-12 anos de idade) em crianças; estes valores diminuem com o aumento do peso corporal. Uma dieta cetogénica nas crianças não influencia as concentrações de clonazepam.

#### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

##### Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com clonazepam com duração de 2 anos. No entanto, num estudo crónico de 18 meses realizado em ratos não foram observadas alterações

histopatológicas relacionadas com o tratamento até à dose mais elevada testada de 300 mg/Kg/dia.

#### Mutagenicidade

Os testes de genotoxicidade de sistemas bacterianos in vitro ou com ativação metabólica mediada pelo hospedeiro não demonstraram atividade genotóxica para o clonazepam.

#### Efeitos na fertilidade

Os estudos que avaliaram a fertilidade e a atividade reprodutiva global em ratos revelou uma taxa de gravidez reduzida e uma diminuição da sobrevivência das crias com doses de 10 a 100 mg/Kg/dia.

#### Teratogenicidade

Não foram observados quaisquer efeitos adversos maternos ou embriofetais quer em ratinhos, quer em ratos, após a administração de clonazepam por via oral durante a organogénese, com doses até 20 ou 40 mg/Kg/dia, respetivamente.

Em vários estudos com coelhos, após administração de doses de clonazepam até 20 mg/Kg/dia, foi observada uma incidência baixa, não relacionada com a dose, de um padrão semelhante de malformações (fenda palatina, pálpebras abertas, esternebras fundidas e malformações nos membros (ver secção 4.6).

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Rivotril 0,5 mg comprimidos  
Lactose monohidratada  
Amido de milho  
Amido pré-gelatinizado,  
Talco  
Estearato de magnésio  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172).

Rivotril 2 mg comprimidos  
Lactose anidra  
Amido pré-gelatinizado  
Celulose microcristalina  
Estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

5 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rivotril 0,5 mg comprimidos: embalagens de 20 e 50 comprimidos acondicionados em frasco de vidro âmbar.

Rivotril 2 mg comprimidos: embalagens de 30 comprimidos acondicionados em frasco de vidro âmbar.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Farmacêutica Química, Lda.

Estrada Nacional nº 249-1

2720-413 Amadora

Portugal

Tel: 21 425 70 00

Fax: 21 425 70 52

### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Rivotril 0,5 mg comprimidos

N.º de registo: 8414458 – 20 comprimidos, 0,5 mg, frasco de vidro âmbar

N.º de registo: 8414409 – 50 comprimidos, 0,5 mg, frasco de vidro âmbar

Rivotril 2 mg comprimidos

N.º de registo: 8414425 – 30 comprimidos, 2 mg, frasco de vidro âmbar

### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 outubro 1974

Data da revisão: 12 junho 2001

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO