

Documentos

[← Voltar para Disputa](#)

Fornecedores

Clique para listar os arquivos

- 35.250.918/0001-73 - I ferreira da costa distribuidora de medicamentos
- 36.191.620/0001-00 - ms hospitalar eireli
- 41.340.103/0001-88 - eremed distribuidora de medicamentos Ltda
Desclassificado em alguns Itens/Lotes
- 05.359.481/0001-40 - conexao medica comercial Ltda
Desclassificado em alguns Itens/Lotes
- 42.092.374/0001-24 - galli e liotto comercio de produtos hospitalares ltda
Desclassificado em alguns Itens/Lotes
- 67.729.178/0006-53 - comercial cirurgica rioclarense ltda.
Desclassificado em alguns Itens/Lotes

- Baixar Todos
- Declarações
- Finalizar Habilitanet
- Finalizar Proposta Final
- Finalizar Documentação Legal

56.982.062/0001-09 - girassol representacoes de medicamentos e produtos hospitalares ltda

Lista dos Arquivos

planilha_de_custo_item_26_1761135773.pdf	Rodada:	Proposta Final
Envio: 22/10/2025 09:22:53 Downloads: 1		
adequada_atual_item_15_1763058955.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 13/11/2025 15:35:55 Downloads: 1		
adequada_atual_19_11_1763565087.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 19/11/2025 12:11:27 Downloads: 1		
adequada_item_13_1767899146.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 08/01/2026 16:05:46 Downloads: 1		
adequada_atual_item_6_1768846394.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 19/01/2026 15:13:14 Downloads: 1		
adequada_e_hab_pe_25019_11_02_26_1770820027.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 11/02/2026 11:27:07 Downloads: 1		
adequada_atualizada_11_02_26_1770838815.zip	Rodada:	Proposta Final
Envio: 11/02/2026 16:40:15 Downloads: 0		

[← Voltar para Disputa](#)

A
 PREFEITURA MUNICIPAL DE SOBRAL - CE
 Pregão Eletrônico: PE25019 - SMS
 Abertura: 13 DE OUTUBRO DE 2025 Às 09:00 Horas

OBJETO : AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS DA ATENÇÃO BASICA III DESTINADOS AS UNIDADES DE SAUDE DA SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE DE SOBRAL, CONFORME AS ESPECIFICAÇÕES E QUANTITATIVOS PREVISTOS NESTE EDITAL E SEUS ANEXOS.

PROPOSTA DE PREÇOS								
ITEM	DESCRIÇÃO	MARCA	UNIDADE	QUANT.	VALOR. UNIT	VALOR. UNIT EXTENSO	VALOR TOTAL	VALOR TOTAL EXTENSO
6	METFORMINA (CLORIDRATO), 500MG, COMPRIMIDO.	PRATI	COMPRIMIDO	1860000	R\$ 0,14	quatorze centavos de real	R\$ 260.400,00	duzentos e sessenta mil e quatrocentos reais
8	PREDNISOLONA FOSFATO SÓDICO 3 MG/ML, FRASCO 100ML, SOLUÇÃO ORAL.	HIPOLABOR	FRASCO	5575	R\$ 7,75	sete reais e setenta e cinco centavos	R\$ 43.206,25	quarenta e três mil, duzentos e seis reais e vinte e cinco centavos
12	CARBAMAZEPINA, 20 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO COM 100 ML.	HIPOLABOR	FRASCO	3500	R\$ 8,40	oito reais e quarenta centavos	R\$ 29.400,00	vinte e nove mil e quatrocentos reais
13	CLONAZEPAM 2 MG.	GEOLAB	COMPRIMIDO	880000	R\$ 0,05	cinco centavos de real	R\$ 44.000,00	quarenta e quatro mil reais
26	MICONAZOL (NITRATO), 2%, CREME DERMATOLÓGICO, BISNAGA 28G.	BELFAR	BISNAGA	4500	R\$ 3,18	três reais e dezoito centavos	R\$ 14.310,00	quatorze mil, trezentos e dez reais
27	SULFADIAZINA DE PRATA, 1%, CREME, BISNAGA 30G.	UNIAO QUIMICA	BISNAGA	6600	R\$ 4,89	quatro reais e oitenta e nove centavos	R\$ 32.274,00	trinta e dois mil, duzentos e setenta e quatro reais
34	CLORPROMAZINA (CLORIDRATO), 25 MG, COMPRIMIDO REVESTIDO.	CRISTALIA	COMPRIMIDO	108000	R\$ 0,33	trinta e três centavos de real	R\$ 35.640,00	trinta e cinco mil, seiscentos e quarenta reais
quatrocentos e cinquenta e nove mil, duzentos e trinta reais e vinte e cinco centavos							R\$ 459.230,25	
VALOR GLOBAL DA PROPOSTA:			R\$ 459.230,25		quatrocentos e cinquenta e nove mil, duzentos e trinta reais e vinte e cinco centavos			

Banco do Brasil S/A Agência: 4293-5 Conta Corrente: 16849-1 ou Banco Santander Agência: 1584 Conta corrente: 130041751

CONDIÇÕES:

ALÍQUOTA ICMS: 20%

VALIDADE DA PROPOSTA: 90 (NOVENTA) DIAS CONFORME O EDITAL

PRAZO DE FORNECIMENTO : Conforme o edital.

PRAZO DE GARANTIA DO PRODUTO : Conforme o edital.

PRAZO DE EXECUÇÃO DO OBJETO: Conforme o edital.

Declaramos que, nos valores apresentados acima, estão inclusos todos os tributos, encargos trabalhistas, previdenciários, fiscais e comerciais, taxas, fretes, seguros, deslocamentos de pessoal, custos e demais despesas que possam incidir sobre o fornecimento licitado, inclusive a margem de lucro.



DECLARAMOS cumprimos plenamente os requisitos de habilitação e que nossa Proposta de Preços está em conformidade com as exigências do instrumento convocatório (edital).
Declaramos inteira responsabilidade por todos os prejuízos, perdas e danos que venham a ocorrer referentes a entrega dos produtos, caso venha a ser contratado;
Assumimos o compromisso de bem e fielmente executar o objeto desta licitação, caso sejamos vencedores da presente licitação.

Nesta oportunidade, temos a declarar, sob as penas da Lei, que tomamos pleno conhecimento dos produtos objeto desta licitação; que não possuímos nenhum fato impeditivo para participação deste certame e que nos submetemos a todas as cláusulas e condições previstas neste edital.

Declaramos que tomamos conhecimento de todas as informações e das condições para cumprimento das obrigações, objeto da presente licitação;
Declaramos que cumprimos plenamente as disposições normativas relativas ao trabalho do menor, contida na Lei nº 9.854 de 27 /10/1999 e na Constituição Federal de 1988;

Declaramos que nos enquadrados no regime de empresa de pequeno porte, para efeito do disposto na Lei Complementar nº 123, de 14 de dezembro de 2006, alterada pela Lei Complementar nº 147, de 07 de Agosto de 2014 e Lei Complementar nº 155/2016, de 27 de outubro de 2016.

Fortaleza/CE, 11 de FEVEREIRO de 2026.

JOSE D
ALMEIDA:20
147422353

Assinado de forma
digital por JOSE D
ALMEIDA:2014742
2353
Dados: 2026.02.11
16:30:37 -03'00'

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: clonazepam

Nome do Produto	clonazepam	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.060167/2022-94
Número da Regularização	154230330	Data da Regularização	16/05/2022	Vencimento da Regularização	05/2032
Empresa Detentora da Regularização	GEOLAB INDÚSTRIA FARMACÊUTICA S/A	CNPJ	03.485.572/0001-04	AFE	1.05.423-2
Princípio Ativo	CLONAZEPAM			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	RIVOTRIL				
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-	Processo Matriz	ZILEPAM
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	2,5 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS AMB X 20 ML Ativo	1542303300011	SOLUÇÃO ORAL	16/05/2022	24 meses
2	2,5 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAS AMB X 20 ML Ativo	1542303300021	SOLUÇÃO ORAL	16/05/2022	24 meses
3	2,5 MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS OPC X 20 ML Ativo	1542303300038	SOLUÇÃO ORAL	16/05/2022	24 meses
4	2,5 MG/ML SOL OR CX 50 FR GOT PLAS OPC X 20 ML Ativo	1542303300046	SOLUÇÃO ORAL	16/05/2022	24 meses

5	0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 INATIVA	1542303300054	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
6	0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 INATIVA	1542303300062	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
7	0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 INATIVA	1542303300070	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
8	0,5 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 INATIVA	1542303300089	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
9	0,5 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 480 INATIVA	1542303300097	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
10	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 10 INATIVA	1542303300100	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
11	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 20 INATIVA	1542303300119	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
12	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 30 INATIVA	1542303300127	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
13	2 MG COM CT BL AL PLAS TRANS X 60 INATIVA	1542303300135	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
14	2 MG COM CX BL AL PLAS TRANS X 480 INATIVA	1542303300143	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
15	0,5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 Ativo	1542303300151	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
16	0,5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 Ativo	1542303300161	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
17	0,5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 Ativo	1542303300178	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
18	0,5MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 Ativo	1542303300186	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
19	0,5MG COM CX BL AL PLAS OPC X 480 Ativo	1542303300194	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
20	2 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 10 Ativo	1542303300208	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
21	2 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 20 Ativo	1542303300216	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
22	2 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 30 Ativo	1542303300224	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses

23	2 MG COM CT BL AL PLAS OPC X 60 Ativo	1542303300232	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses
24	2 MG COM CX BL AL PLAS OPC X 480 Ativo	1542303300240	COMPRIMIDO SIMPLES	16/05/2022	24 meses

Detalhe do Produto: cloridrato de metformina

Nome do Produto	cloridrato de metformina	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.106762/2006-63
Número da Regularização	125680151	Data da Regularização	24/03/2008	Vencimento da Regularização	03/2028
Empresa Detentora da Regularização	PRATI DONADUZZI & CIA LTDA	CNPJ	73.856.593/0001-66	AFE	1.02.568-5
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE METFORMINA			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	GLIFAGE				
Classe Terapêutica	ANTIDIABETICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 Ativo	1256801510019	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
2	850 MG COM REV CX BL AL PLAS PVC TRANS X 200 Ativo	1256801510027	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
3	850 MG COM REV CX BL AL PLAS PVC TRANS X 400 Ativo	1256801510035	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
4	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 30 Ativo	1256801510043	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
5	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 Ativo	1256801510051	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

6	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 400 Ativo	1256801510061	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
7	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 500 Ativo	1256801510078	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
8	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 80 (EMB FRAC) Ativo	1256801510086	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
9	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 (EMB FRAC) Ativo	1256801510094	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
10	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 240 (EMB FRAC) Ativo	1256801510108	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
11	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 320 (EMB FRAC) Ativo	1256801510116	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
12	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 80 (EMB FRAC) Ativo	1256801510124	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
13	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 120 (EMB FRAC) Ativo	1256801510132	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
14	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 240 (EMB FRAC) Ativo	1256801510140	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
15	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 320 (EMB FRAC) Ativo	1256801510159	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
16	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 (EMB FRAC) Ativo	1256801510167	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
17	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 200 (EMB FRAC) Ativo	1256801510175	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
18	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 Ativo	1256801510183	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses
20	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 60 Ativo	1256801510205	COMPRIMIDO REVESTIDO	24/03/2008	24 meses

21	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 Ativo	1256801510213	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
22	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 Ativo	1256801510221	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
23	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 Ativo	1256801510231	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
24	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 400 Ativo	1256801510248	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
25	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 500 Ativo	1256801510256	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
26	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 80 (EMB FRAC) Ativo	1256801510264	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
27	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120 (EMB FRAC) Ativo	1256801510272	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
28	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 240 (EMB FRAC) Ativo	1256801510280	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
29	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 320 (EMB FRAC) Ativo	1256801510299	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
30	500 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 (EMB FRAC) Ativo	1256801510302	Comprimido Revestido	24/03/2008	24 meses
31	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 30 Ativo	1256801510310	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
32	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 60 Ativo	1256801510329	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses

33	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 Ativo	1256801510337	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
34	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 400 Ativo	1256801510345	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
35	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 80 (EMB FRAC) Ativo	1256801510353	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
36	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 120 (EMB FRAC) Ativo	1256801510361	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
37	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 (EMB FRAC) Ativo	1256801510371	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
38	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 240 (EMB FRAC) Ativo	1256801510388	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses
39	850 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 320 (EMB FRAC) Ativo	1256801510396	COMPRIMIDO REVESTIDO	02/12/2024	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: fosfato sódico de prednisolona

Nome do Produto	fosfato sódico de prednisolona	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.577996/2009-81
Número da Regularização	113430184	Data da Regularização	17/09/2012	Vencimento da Regularização	09/2027
Empresa Detentora da Regularização	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	AFE	1.01.343-0
Princípio Ativo	FOSFATO SÓDICO DE PREDNISOLONA			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	Prelone				
Classe Terapêutica	GLICOCORTICOIDES SISTEMICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-	Processo(s) Clone	Acesse aqui
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS PET AMB X 60 ML + COP Ativo	1134301840012	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses
2	3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS PET AMB X 120 ML + COP Ativo	1134301840020	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses
3	3,0 MG/ML SOL OR CX 50 FR PLAS PET AMB X 60 ML + 50 COP Ativo	1134301840039	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses
4	3,0 MG/ML SOL OR CX 50 FR PLAS PET AMB X 120 ML + 50 COP Ativo	1134301840047	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses

5	3,0 MG/ML SOL OR CT FR PLAS PET AMB X 100 ML + COP <input type="checkbox"/> Ativo	1134301840055	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses
6	3,0 MG/ML SOL OR CX 50 FR PLAS PET AMB X 100 ML + 50 COP <input type="checkbox"/> Ativo	1134301840063	SOLUÇÃO ORAL	17/09/2012	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Carbamazepina

Nome do Produto	Carbamazepina	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.654373/2021-89
Número da Regularização	113430203	Data da Regularização	03/11/2021	Vencimento da Regularização	11/2035
Empresa Detentora da Regularização	HIPOLABOR FARMACEUTICA LTDA	CNPJ	19.570.720/0001-10	AFE	1.01.343-0
Princípio Ativo	CARBAMAZEPINA			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	tegretol				
Classe Terapêutica	ANTICONVULSIVANTES			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-		
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 100 ML + COP Ativo	1134302030014	SUSPENSAO ORAL	03/11/2021	24 meses
2	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 100 ML + COP Ativo	1134302030022	SUSPENSAO ORAL	03/11/2021	24 meses
3	20 MG/ML SUS OR CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP Ativo	1134302030030	SUSPENSAO ORAL	03/11/2021	24 meses
4	20 MG/ML SUS OR CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + COP Ativo	1134302030049	SUSPENSAO ORAL	03/11/2021	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: Nitrato de Miconazol creme vaginal

Nome do Produto	Nitrato de Miconazol creme vaginal	Descrição de Medicamento Notificado	NITRATO DE MICONAZOL 20 MG/G (CREME VAGINAL) C		
Indicações	Indicado para o tratamento de infecções na região vaginal produzidas por fungos.	Sinônimos	-		
Número do Processo	-	Categoria do Medicamento Notificado	BAIXO RISCO		
Data da Regularização	07/06/2023	Vencimento do Produto Notificado	06/2033	Data do Cancelamento da Notificação	
Empresa Detentora da Regularização	BELFAR LTDA	CNPJ	18.324.343/0001-77	AFE	1.00.571-1
Bulário Eletrônico	-	Rotulagem	<ul style="list-style-type: none"> Nitrato_de_miconazol_80g.pdf - 1 de 3 Nitrato_de_miconazol_25_bisnagas_80g_350_aplicadores.pdf - 2 de 3 Nitrato_de_miconazol_50_bisnagas_80g_700_aplicadores.pdf - 3 de 3 		

Nº	Apresentação	Volume/QTD	Validade
1	20 MG/G CREM VAG CT BG AL X 80 G + 14 APLIC	80g	24 meses
2	20 MG/G CREM VAG CX 25 BG AL X 80 G + 350 APLIC	80g	24 meses
3	20 MG/G CREM VAG CX 50 BG AL X 80 G + 700 APLIC	80g	24 meses

Consultas / Medicamentos / Medicamentos

Detalhe do Produto: sulfadiazina de prata

Nome do Produto	sulfadiazina de prata	Complemento da Marca	
Número da Regularização	104971345	Data da Regularização	03/09/2007
Empresa Detentora da Regularização	UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A	CNPJ	60.665.981/0001-18
Princípio Ativo	SULFADIAZINA DE PRATA		
Medicamento de referência	Dermazine		
Classe Terapêutica	ANTINFECCIOSOS TOPICOS		
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	-
Bulário Eletrônico	Acesse aqui	Rotulagem	• SULFADIAZINA_DE_PRATA_LAYOUT DE ROTULAGEM.PD

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	10 MG/G CREM DERM CT BG PLAS AL OPC X 15 G Ativo	1049713450019	CREME DERMATOLOGICO	03/09/2007	24 meses
2	10 MG/G CREM DERM CT BG PLAS AL OPC X 30 G Ativo	1049713450027	CREME DERMATOLOGICO	03/09/2007	24 meses
3	10 MG/G CREM DERM CT BG PLAS AL OPC X 50 G Ativo	1049713450035	CREME DERMATOLOGICO	03/09/2007	24 meses
4	10 MG/G CREM DERM CT BG PLAS AL OPC X 100 G Ativo	1049713450043	CREME DERMATOLOGICO	03/09/2007	24 meses

Detalhe do Produto: cloridrato de clorpromazina

Nome do Produto	cloridrato de clorpromazina	Complemento da Marca		Número do Processo	25351.658906/2017 15
Número da Regularização	102980474	Data da Regularização	24/09/2018	Vencimento da Regularização	09/2028
Empresa Detentora da Regularização	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	CNPJ	44.734.671/0001-51	AFE	1.00.298-1
Princípio Ativo	CLORIDRATO DE CLORPROMAZINA			Categoria Regulatória	Genérico
Medicamento de referência	AMPLICTIL				
Classe Terapêutica	NEUROLEPTICOS			ATC	
Tipo de Priorização	Ordinária	Parecer Público	Acesse aqui		
Bulário Eletrônico	-	Rotulagem			

Nº	Apresentação	Registro	Forma Farmacêutica	Data de Publicação	Validade
1	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 <input type="checkbox"/> Ativo	1029804740015	Comprimido Revestido	24/09/2018	24 meses
2	25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 <input type="checkbox"/> Ativo	1029804740023	Comprimido Revestido	24/09/2018	24 meses
3	100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 20 <input type="checkbox"/> Ativo	1029804740031	Comprimido Revestido	24/09/2018	24 meses
4	100 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC/PVDC TRANS X 200 <input type="checkbox"/> Ativo	1029804740041	Comprimido Revestido	24/09/2018	24 meses

carbamazepina

Suspensão Oral

20 mg/mL

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

carbamazepina

“Medicamento genérico lei nº 9.787 de 1999”

NOME GENÉRICO:

carbamazepina

FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral

APRESENTAÇÃO

20 mg/mL – Caixa com 50 frascos plásticos âmbar contendo 100 mL.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada mL da suspensão contém:

carbamazepina.....20 mg

Veículo q.s.p.....1 mL

(sacarose, goma xantana, povidona, dióxido de silício, celulose microcristalina, ácido sórbico, sorbitol 70%, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, aroma de caramelo, propilenoglicol, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

- Epilepsia

- Crises parciais complexas ou simples (com ou sem perda da consciência) com ou sem generalização secundária.
- Crises tônico-clônicas generalizadas. Formas mistas dessas crises.
- Carbamazepina é adequado para monoterapia e terapia combinada.
- Carbamazepina geralmente não é eficaz em crises de ausência e em crises mioclônicas (veja "Advertências e precauções").
- Mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares para prevenir ou atenuar recorrências.
- Síndrome de abstinência alcoólica.
- Neuralgia idiopática do trigêmeo e neuralgia trigeminal em decorrência de esclerose múltipla (típica ou atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.
- Neuropatia diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliúria e polidipsia de origem neuro-hormonal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudos clínicos de carbamazepina administrado como monoterapia em pacientes com epilepsia – em particular, crianças e adolescentes – tem sido relatada a ação psicotrópica, incluindo um efeito positivo sobre os sintomas de ansiedade e depressão, tão bem quanto uma diminuição na irritabilidade e agressividade. Quanto à performance psicomotora e cognitiva, efeitos negativos ou equivocados foram relatados em alguns estudos, dependendo também da dose administrada. Em outros estudos, foram observados efeitos benéficos sobre a atenção, performance cognitiva / memória.

Como agente neurotrópico, carbamazepina é clinicamente eficaz nas crises paroxísticas de dor em neuralgia idiopática e neuralgia trigeminal secundária; adicionalmente, é utilizado no alívio de dor neurogênica em condições variadas, incluindo tabes dorsal, parestesia pós-traumática e neuralgia pós-herpética. Na síndrome de abstinência alcoólica, aumenta o limiar de convulsão e melhora os sintomas de abstinência (por ex.: hiperexcitabilidade, tremor, andar prejudicado). Na diabetes insípida central, carbamazepina reduz o volume urinário e alivia os sintomas da sede.

Como agente psicotrópico, comprovou eficácia clínica em distúrbios afetivos, ou seja, no tratamento da mania aguda tão bem quanto no tratamento de manutenção do distúrbio afetivo bipolar (maníaco-depressivo), tanto administrado em monoterapia quanto em combinação com neurolépticos, antidepressivos ou lítio, em distúrbio esquizo-afetivo excitado e mania excitada em combinação com outros neurolépticos e em episódios cíclicos rápidos.

Referências Bibliográficas

1. Kruse R. Stellenwert des Carbamazepins in der antiepileptischen Langzeit-Therapie bei Kindern und Jugendlichen. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:156-69. [24]
2. G 32 883 – Reproduction Study, Rat, Segment II. Ciba-Geigy Ltd. Basle, Switzerland. 19 Apr 74. [27] (dados em arquivo)
3. Blank R. Carbamazepin und seine psychischen Wirkungen bei Kindern und Jugendlichen. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:218-24. [52]

4. Blankenhorn V, Bülau P, Krämer G, Kreiten K, Stefan H. Tegretal 400 retard versus Tegretal 200 in der Behandlung schwerverlaufender partieller Epilepsien. Eine Einjahresstudie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:254-8. [63]
5. Cano JP, Bun H, Iliadis A, Dravet C, Roger J, Gastaut H. Influence of antiepileptic drugs on plasma levels of clobazam and des methylclobazam: application of research on relations between doses, plasma levels and clinical efficacy. In: Hindmarch I, Stonier PD, editors. Clobazam. Royal Society of Medicine International Congress Symposium Series No. 43. London: Academic Press 1981:169-74. [97]
6. Macphee GJA, McPhail EM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:195-9. [166]
7. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 1989:533-7. [172]
8. Evans RW, Gualtieri TC. Carbamazepine: A neuropsychological and psychiatric profile. *Clin. Neuropharmacol.* 1985;8:221-41. [177]
9. Yoshimura K, Kurashige T. A case of protein-losing gastroenteropathy probably induced by carbamazepine. Proc. 5th meeting Shoni Shinkei Gakkai Kenkyukai 23.07.94. *Brain and Development* 1995;27(1):60-62. [223]
10. Trimble MR. Carbamazepine and mood: Evidence from patients with seizure disorders. *J Clin Psychiatry* 1988;49 Suppl 4:7-11. [78]
11. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. *Epilepsia* 1986;27:128-34. [168]
12. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977;27:1023-8. [169]
13. Loiseau P, Duche B. Carbamazepine. Clinical use. Psychotropic effects in patients with epilepsy. In: Levy RH, Dreifuss, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK, editors. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press, 541-4. [176]
14. Sillanpää M. Das klinische Profil von Carbamazepin Nutzen, Risiken und Optimierung der Therapie. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:92-106. [47b]
15. Riva R, Contin M, Albani F, Perucca E, Procaccianti G, Baruzzi A. Free concentration of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in children and adults. Influence of age and pheno-barbitone co-medication. *Clin Pharmacokinet* 1985;10:524-31. [18]
16. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drugs on behavior and intellect. *Epilepsia* 1988;29 Suppl 3:15-9. [74]
17. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration. Relationship to cognitive impairment. *Arch Neurol* 1987;44:863-7. [170]
18. Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990;7:219-25. [197]
19. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH, Stewart AW. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type, and time of medication. *Epilepsia* 1990;31:51-60. [198]
20. Thompsom PJ, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982;23:531-44. [53]
21. Seetharam MN, Pellock JM. Risk-benefit assessment of carbamazepine in children. *Drug Safety* 1991;6:148-58. [199]
22. Browne TR. Epilepsy in adolescents and adults. In: Rakel RE, editor. *Conn's current therapy*. Philadelphia: Saunders, 1989:781-2,786-7,821-2. [22]
23. Krämer G. Carbamazepin-induzierte Veränderungen von Laborparametern und ihre klinische Relevanz. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:107-29. [23]
24. Klein E, Bental E, Lerer B, Belmaker RH. Carbamazepine and haloperidol vs placebo and haloperidol in excited psychoses. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:165-170. [210]
25. Rose FC, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of non-seizure disorders: trigeminal neuralgia, other painful disorders, and affective disorders. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:123-143. [209]
26. Levy RH, Lane EA, Guyot M, Brachet-Liermain A, Cenraud B, Loiseau P. Analysis of parent drug-metabolite relationship in the presence of an inducer. Application to the carbamazepine-clobazam interaction in normal man. *Drug Metab Disposition* 1983;11:286-92. [98]
27. Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry* 1989;146:617-21. [150]
28. AMA Drug Evaluations. Antiepileptic drugs. Chicago: American Medical Association, 1986:169-95. [48]
29. Hey O, Krämer G, Stoll KD. Carbamazepin bei Diabetes insipidus. In: Krämer G, Hopf HC, editors. Carbamazepin in der Neurologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1987:202-9. [155]
30. Schmidt St, Greil W. Carbamazepin in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. Uebersicht zum gegenwärtigen Stand der Forschung. *Nervenarzt* 1987;58:719-36. [50]
31. Gonçalves N. Carbamazepin bei affektiven Störungen unter besonderer Berücksichtigung manischer Syndrome. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:95-9. [59]
32. Stoll KD, Haas S. Der antimanische Effekt des Carbamazepins: Evaluation unter Bezug auf methodische Aspekte. In: Müller-Oerlinghausen B, Haas S, Stoll KD, editors. Carbamazepin in der Psychiatrie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1989:86-94. [60]

33. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano GB, Akiskal HS. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium, a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986;47:490-4. [61]
34. Ballenger JG. The use of anticonvulsants in manic-depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1988;9:21-4. [64]
35. Post RM, Kramlinger KG, Uhde WT. Carbamazepine-Lithium combination: clinical efficacy and side effects. *Int Drug Ther News Lett* 1987;22:5-8. [82]
36. Dose M, Bremer DE, Raptis C, Weber M, Emrich HM. Akut antimanische Wirkung von Carbamazepin-Suspension. In: Müller-Oerlinghausen Bhaas S, Stoll KD, editors. *Carbamazepin in der Psychiatrie*. Stuttgart: Gorg Thieme Verlag, 1989:100-4. [156]
37. Stoll KD, Bisson HE, Fischer E, Gammel G, Goncalves N, Kröber HL et al. Carbamazepine versus haloperidol in manic syndromes - First report of a multicentric study in germany. In: Shagass C, et al, editors. *Biological psychiatry*. Amsterdam: Elsevier, 1986:332-4. [157]
38. Okuma T, Yamashita I, Takahashi T, Itoh H, Otsuki S, Watanabe S, et al. A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:250-259. [211]
39. Brodie MJ, Johnson FN. Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: Efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:87-122. [213]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico, ATC

Classe terapêutica: antiepiléptico, neurotrópico e agente psicotrópico (código ATC: N03 AF01). Derivado dibenzazepínico.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da carbamazepina, a substância ativa de carbamazepina suspensão oral, só foi parcialmente elucidado. A carbamazepina estabiliza a membrana do nervo hiperexcitado, inibe a descarga neuronal repetitiva e reduz a propagação sináptica dos impulsos excitatórios. Considera-se que a prevenção de estímulos repetitivos dos potenciais de ação sódio-dependentes na despolarização dos neurônios via bloqueio do canal de sódio voltagem-dependente pode ser o principal mecanismo de ação. Enquanto a redução da liberação de glutamato e a estabilização das membranas neuronais podem ser consideradas responsáveis principalmente pelos efeitos antiepilépticos, o efeito depressivo no *turnover* (quantidade metabolizada) de dopamina e noradrenalina poderia ser responsável pelas propriedades antimaniacas da carbamazepina.

Farmacodinâmica

Como agente antiepiléptico, o espectro de atividade de carbamazepina inclui: crises parciais (simples e complexas) com ou sem generalização secundária; crises tônico-clônicas generalizadas, bem como combinações destes tipos de crises.

Farmacocinética

- Absorção

Com a suspensão oral, as concentrações médias dos picos plasmáticos são alcançadas em 2 horas. As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina são atingidas em cerca de uma a duas semanas, dependendo da autoindução individual pela carbamazepina e pela heteroindução por outros fármacos indutores enzimáticos, bem como do pré-tratamento, da posologia e da duração do tratamento.

As concentrações plasmáticas de *steady-state* (estado de equilíbrio) da carbamazepina, consideradas como intervalo terapêutico, variam consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Para a maioria dos pacientes, relatou-se um intervalo entre 4 e 12 µg/mL correspondente a 17 a 50 µmol/L. As concentrações de carbamazepina-10,11-epóxido (metabólito farmacologicamente ativo), foram cerca de 30% dos níveis de carbamazepina.

- Distribuição

Assumindo a absorção completa de carbamazepina, o volume aparente de distribuição varia entre 0,8 e 1,9 L/kg.

A carbamazepina atravessa a barreira placentária.

A carbamazepina está ligada às proteínas séricas em 70 a 80%. A concentração de substância inalterada no líquido cerebrospinal e na saliva reflete a parte da ligação não proteica no plasma (20-30%). As concentrações encontradas no leite materno foram equivalentes a 25 a 60% dos níveis plasmáticos correspondentes.

- Biotransformação/metabolismo

A carbamazepina é metabolizada no fígado, onde a biotransformação via epóxido é a mais importante, tendo o derivado 10,11-trans-diól e seu glicuronídeo como os principais metabólitos. O citocromo P4503A4 foi identificado como a principal isoforma responsável pela formação de carbamazepina-10,11-epóxido a partir da carbamazepina. O epóxido hidroxilase microsomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diól a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. O 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan é um metabólito secundário relacionado a esta via. Após uma dose oral única de carbamazepina, cerca de 30% aparece na urina como produto final da via epóxido. Outras vias de biotransformação importantes para a carbamazepina levam a vários compostos monoidroxilados, bem como ao N-glicuronídeo da carbamazepina produzido pelo UGT2B7.

- Eliminação

A meia-vida média de eliminação da carbamazepina inalterada é de aproximadamente 36 horas após uma dose oral única, sendo que após a administração oral repetida, a média é de 16 a 24 horas (sistema de autoindução da monooxigenase hepática), dependendo da duração do tratamento. Em pacientes que recebem tratamento concomitante com outros fármacos indutores de enzimas hepáticas (por ex.: fenitoína, fenobarbital), a meia-vida média encontrada é de 9 a 10 horas.

A meia-vida média de eliminação do metabólito 10,11-epóxido no plasma é cerca de 6 horas, após dose única oral do próprio epóxido.

Após a administração de uma dose oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% é excretada na urina e 28%, nas fezes. Na urina, cerca de 2% da dose é recuperada como substância inalterada e cerca de 1% como metabólito 10,11-epóxido, farmacologicamente ativo.

Populações especiais

Crianças: Em função de maior eliminação da carbamazepina, as crianças podem requerer doses mais altas deste fármaco (em mg/kg) do que os adultos.

Idosos: Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens.

Pacientes com disfunção hepática ou renal: Não há dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com distúrbio de função hepática ou renal.

Dados de segurança não-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade e potencial carcinogênico. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico de carbamazepina.

Carcinogenicidade

Em ratos tratados com carbamazepina por 2 anos, observou-se um aumento na incidência de tumores hepatocelulares em fêmeas e tumores benignos testiculares em machos. No entanto, não há nenhuma evidência de que estas observações são de qualquer relevância para o uso terapêutico de carbamazepina em humanos.

Genotoxicidade

A carbamazepina não foi genotóxica em vários estudos padrões de mutagenicidade em bactérias e mamíferos.

Toxicidade reprodutiva

Para toxicidade reprodutiva, ver “Advertências e Precauções – Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo”.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida à carbamazepina ou a fármacos estruturalmente relacionados (por ex.: antidepressivos tricíclicos) ou a qualquer outro componente da formulação.
- Pacientes com bloqueio átrio-ventricular.
- Pacientes com histórico de depressão da medula óssea.
- Pacientes com histórico de porfirias hepáticas (por ex.: porfiria intermitente aguda, porfiria variegada, porfiria cutânea tardia).
- O uso de carbamazepina é contraindicado em associação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAO) (veja “Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Carbamazepina deverá ser administrada somente sob supervisão médica. Carbamazepina deve ser prescrita somente após avaliação criteriosa do risco-benefício e sob monitorização rigorosa dos pacientes com histórico de distúrbio cardíaco, hepático ou renal, reações adversas hematológicas a outros fármacos ou períodos interrompidos de terapia com carbamazepina.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Efeitos hematológicos

Agranulocitose e anemia aplástica foram associadas ao uso de carbamazepina. Entretanto, em função da incidência muito baixa destas doenças, estimativas de risco significativas para carbamazepina são difíceis de obter. O risco total em populações não tratadas em geral foi estimado em 4,7 pessoas por milhão por ano para agranulocitose e 2,0 pessoas por milhão por ano para anemia aplástica. A diminuição transitória ou persistente de leucócitos ou plaquetas ocorre de ocasional a frequente em associação com o uso de carbamazepina. Contudo, na maioria dos casos, estes efeitos mostram-se transitórios e são indícios improváveis de um princípio de anemia aplástica ou agranulocitose. Todavia, periodicamente, deverá ser obtido o valor basal da contagem de células sanguíneas no pré-tratamento, incluindo plaquetas e possivelmente reticulócitos e também ferro sérico.

Se durante o tratamento forem observadas reduções ou baixas definitivas na contagem de plaquetas ou de leucócitos, o quadro clínico do paciente e a contagem completa das células sanguíneas devem ser rigorosamente monitorizados. Carbamazepina deverá ser descontinuada se ocorrer alguma evidência significativa de depressão medular.

Os pacientes devem estar cientes dos sinais e sintomas tóxicos precoces de um problema hematológico potencial, assim como dos sintomas de reações dermatológicas ou hepáticas. Se ocorrerem reações, tais como febre, dor de garganta, erupção, úlceras na boca, equimose, púrpura petequeal ou hemorrágica, o paciente deve consultar seu médico imediatamente.

Efeitos dermatológicos graves

Foram reportadas reações dermatológicas graves muito raramente com carbamazepina, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET: também conhecido como síndrome de Lyell) e síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Pacientes com reações dermatológicas graves podem precisar de hospitalização, uma vez que estas condições podem ameaçar a vida e serem fatais. A maioria dos casos de SSJ/NET aparece nos primeiros meses de tratamento com carbamazepina. Estima-se que estas reações ocorram entre 1 a 6 a cada 10.000 novos usuários em países com populações principalmente caucasianas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos de reações graves cutâneas (por ex.: SSJ, síndrome de Lyell/NET), carbamazepina deverá ser retirado imediatamente e uma terapia alternativa deve ser considerada.

Farmacogenômica

Existem crescentes evidências do papel dos diferentes alelos HLA em pacientes com predisposição a reações adversas imunomediadas.

Associação com HLA-B*1502

Estudos retrospectivos em pacientes chineses Han e de origem Tailandesa encontraram uma forte correlação entre reações dermatológicas SSJ/NET associadas com carbamazepina e a presença nestes pacientes do Antígeno Leucocitário Humano alelo (HLA)-B*1502. A frequência do alelo HLA-B * 1502 varia entre 2-12% em populações chinesas Han e é de cerca de 8% em populações tailandesas. As maiores taxas de relatos de SSJ (raros mais que muito raros) foram observadas em alguns países da Ásia (por ex.: Taiwan, Malásia, e Filipinas) nos quais existe uma alta frequência do alelo HLA-B*1502 na população (ou seja, maior que 15% nas Filipinas e algumas populações da Malásia). A frequência dos alelos de até aproximadamente 2% e 6% foi relatada na Coreia e Índia, respectivamente. A frequência do alelo HLA-B* 1502 é insignificante em pessoas de descendência europeia, várias populações africanas, pessoas indígenas das Américas, amostra de população hispânica e em japoneses (<1%).

As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos na população especificada que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto à frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

O teste para a presença do alelo HLA-B*1502 deve ser considerado em pacientes descendentes geneticamente das populações de risco, antes de iniciar o tratamento com carbamazepina (veja abaixo "Informação ao Profissional de Saúde"). O uso de carbamazepina deve ser evitado em pacientes testados que forem positivos para HLA-B*1502, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. HLA-B*1502 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da SSJ/NET em pacientes chineses tomando outros medicamentos antiepilépticos associados com SSJ/NET. Portanto, considerações devem ser feitas para evitar o uso de outros medicamentos associados com SSJ/NET em pacientes HLA-B*1502 positivos, quando terapias alternativas são, no entanto, igualmente aceitáveis. A triagem não é geralmente recomendada em pacientes provenientes de populações nas quais a prevalência de HLA-B*1502 é baixa e para nenhum usuário atual de carbamazepina, pois o risco de SSJ/NET é confinado principalmente aos primeiros poucos meses de terapia, independentemente do *status* de HLA-B*1502.

A identificação das pessoas que carregam o alelo HLA-B*1502, e a exclusão da terapia com carbamazepina nesses indivíduos demonstrou diminuir a incidência de carbamazepina induzida por SSJ/NET.

Associação com HLA-A *3101

O Antígeno leucocitário humano (HLA)-A*3101 pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de reações adversas cutâneas como SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular.

Estudos retrospectivos em japoneses e em populações norte europeias relataram associação entre reações cutâneas graves (SSJ, NET, DRESS, AGEP e erupção cutânea maculopapular) e o uso de carbamazepina e a presença do alelo HLA-A*3101 nestes pacientes.

A frequência do alelo HLA-A*3101 varia muito entre as populações étnicas e a sua frequência é de aproximadamente 2 a 5% em populações europeias e cerca de 10% da população japonesa. A frequência deste alelo é estimada em menos de 5% na maioria das populações australianas, asiáticas, africanas e da América do Norte com algumas exceções dentro de 5-12%. Prevalência acima de 15% foi estimada em alguns grupos étnicos na América do Sul (Argentina e Brasil), América do Norte (EUA – Navajo e Sioux; e México – Sonora Seri) e sul da Índia (Tamil Nadu) e entre 10-15% em outras etnias nessas mesmas regiões.

As frequências dos alelos listadas aqui representam a porcentagem de cromossomos em específica população que possui o alelo de interesse, o que significa que a porcentagem de pacientes portadores de uma cópia do alelo em pelo menos um dos seus dois cromossomos (isto é, a "frequência portadora") é quase duas vezes tão elevada quanto a frequência de alelos. Portanto, a porcentagem de pacientes que podem estar em risco é quase o dobro da frequência do alelo.

Antes de iniciar o tratamento com carbamazepina, testes de presença do alelo HLA-A*3101 devem ser considerados em pacientes com ascendência de populações geneticamente de risco (por ex.: pacientes japoneses e caucasianos, pacientes que pertencem a populações indígenas das Américas, populações Hispânicas, pessoas do sul da Índia e de ascendência árabe). O uso de carbamazepina deve ser evitado em pacientes positivos para o alelo HLA-A*3101, a menos que os benefícios superem claramente os riscos. Geralmente a triagem não é necessária para os usuários de carbamazepina, já que os riscos de SSJ/NET, AGEP, DRESS e erupção cutânea maculopapular são praticamente restritos aos primeiros meses de terapia, independentemente do status de HLA-A*3101.

Limitação dos testes genéticos

Os resultados da triagem genética nunca devem substituir a vigilância clínica apropriada e o monitoramento do paciente. Muitos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 e tratados com carbamazepina não desenvolverão SSJ/NET, e pacientes negativos para HLA-B*1502 de qualquer etnia podem ainda desenvolver SSJ/NET. Da mesma forma que muitos pacientes positivos para HLA-A*3101 e tratados com carbamazepina, não desenvolverão SSJ, NET, AGEP DRESS, ou erupção maculopapular, e pacientes negativos para HLA-A*3101 de qualquer etnia podem desenvolver estas reações adversas cutâneas graves. O papel de outros fatores possíveis no desenvolvimento de morbidade para estas reações adversas graves, como por exemplo, a dose dos medicamentos antiepiléticos, aderência, medicação concomitante, co-morbidades e o nível de monitoramento dermatológico não foram estudados.

Informação ao profissional da saúde

Se o teste para a presença do alelo HLA-B*1502 for realizado, o método de genotipagem HLA-B*1502 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-B*1502 forem detectados, e é negativo se nenhum alelo HLA-B*1502 for detectado.

Da mesma forma, se o teste para a presença do alelo HLA-A*3101 for realizado, o método de genotipagem HLA-A*3101 de alta resolução é recomendado. O teste é positivo se um ou dois alelos HLA-A*3101 forem detectados e negativo se alelos HLA-A*3101 não forem detectados.

Outras reações dermatológicas

Reações leves de pele, por exemplo, exantema maculopapular ou macular isolado, podem também ocorrer e são na maioria das vezes transitórias e não perigosas. Elas geralmente desaparecem dentro de poucos dias ou semanas, durante o tratamento contínuo ou após uma diminuição da dose. Entretanto, uma vez que pode ser difícil diferenciar os sinais iniciais de uma reação dermatológica mais grave do de uma reação alérgica leve transitória, o paciente deve ser mantido sob cuidadosa supervisão, considerando a retirada imediata do medicamento devido à piora da reação com a continuidade do uso.

O alelo HLA-A*3101 está associado a reações adversas cutâneas menos graves de carbamazepina e pode prever o risco destas reações de carbamazepina, como a síndrome de hipersensibilidade do anticonvulsivo ou erupções cutâneas não sérias (erupção maculopapular). No entanto o alelo HLA-B*1502 não foi considerado para prever o risco das reações adversas mencionadas.

Hipersensibilidade

Carbamazepina pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), distúrbio de hipersensibilidade tardia em múltiplos órgãos com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, testes de função hepática anormais e síndrome de desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos), que podem ocorrer em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio, cólon) (veja "Reações adversas").

O alelo HLA-A*3101 está associado com a ocorrência de síndrome de hipersensibilidade, incluindo erupção cutânea maculopapular. Pacientes que demonstraram reações de hipersensibilidade à carbamazepina devem ser informados de que aproximadamente 25 a 30% destes pacientes podem sofrer reações de hipersensibilidade à oxcarbazepina.

Pode ocorrer hipersensibilidade cruzada entre a carbamazepina e fármacos antiepiléticos aromáticos (como por exemplo fenitoína, primidona e fenobarbital).

Geralmente, se ocorrerem sinais e sintomas sugestivos de reações de hipersensibilidade, carbamazepina deve ser descontinuada imediatamente.

Crises convulsivas

Carbamazepina deve ser utilizada com cautela em pacientes com crises mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica.

Em todas essas condições, carbamazepina pode exacerbar as crises. Nestes casos, carbamazepina deve ser descontinuada.

Função hepática

O estado basal e as avaliações periódicas da função hepática devem ser monitorados durante o tratamento com carbamazepina, particularmente em pacientes com história de doença hepática e em pacientes idosos. O medicamento deve ser descontinuado imediatamente, em caso de agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas ativas.

Função renal

Recomenda-se exame de urina completo, periódico e basal e determinação de valores de BUN (nitrogênio ureico sanguíneo).

Hiponatremia

A hiponatremia é conhecida por ocorrer com carbamazepina. Em pacientes com condições renais associadas com baixo teor de sódio pré-existent ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (por ex.: diuréticos, medicamentos associados à secreção inapropriada de ADH), os níveis séricos de sódio devem ser quantificados antes do início da terapia com carbamazepina. Subsequentemente, os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e depois em intervalos mensais durante os primeiros três meses de terapia, ou de acordo com a necessidade clínica. Esses fatores de risco podem ser aplicados especialmente para pacientes idosos. Se for observada hiponatremia, a restrição de água é uma importante contramedida, se clinicamente indicada.

Hipotireoidismo

A carbamazepina pode reduzir as concentrações séricas de hormônios da tireoide através da indução de enzimas, o que requer um aumento da dose da terapia de reposição da tireoide em pacientes com hipotireoidismo. Portanto, o monitoramento da função da tireoide é sugerido para ajustar a dose da terapia de reposição de hormônios da tireoide.

Efeitos anticolinérgicos

Carbamazepina demonstrou leve atividade anticolinérgica. Portanto, pacientes com aumento da pressão intraocular e retenção urinária devem ser rigorosamente observados durante a terapia (veja “Reações adversas”).

Efeitos psiquiátricos

Deve-se considerar a possibilidade de ativação de uma psicose latente. Em pacientes idosos, deve-se considerar a possibilidade do aparecimento de confusão e agitação.

Ideação e comportamento suicida

Ideação e comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em várias indicações. Uma meta-análise randomizada, controlada com placebo de drogas antiepilépticas, mostrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. O mecanismo deste risco não é conhecido.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de ideação e comportamento suicida e o tratamento adequado deve ser considerado. Os pacientes (e cuidadores dos pacientes) devem ser instruídos a procurar orientação médica se os sinais de ideação ou comportamento suicida emergirem.

Efeitos endocrinológicos

Foi relatado sangramento de escape em mulheres que usavam carbamazepina concomitantemente com contraceptivos hormonais. A ação esperada dos anticoncepcionais pode ser adversamente afetada por carbamazepina, comprometendo a confiabilidade do método. Portanto, mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos, enquanto estiverem sendo tratadas com carbamazepina.

Monitoramento de níveis plasmáticos

Apesar da correlação entre a posologia e os níveis plasmáticos de carbamazepina, e entre níveis plasmáticos e a eficácia clínica ou tolerabilidade serem muito tênues, a monitorização dos níveis plasmáticos pode ser útil nas seguintes situações: aumento significativo da frequência de crises/verificação da aderência do paciente durante a gravidez, no tratamento de crianças ou adolescentes, na suspeita de distúrbio de absorção, na suspeita de toxicidade, quando mais de um medicamento estiver sendo utilizado (veja “Interações medicamentosas”).

Efeitos da redução da dose ou retirada

A interrupção abrupta do tratamento com carbamazepina pode provocar crises, portanto, a carbamazepina deve ser retirada gradualmente ao longo de um período de 6 meses. Se o tratamento de um paciente epilético tiver que ser interrompido abruptamente, a substituição por uma nova substância antiepiléptica deverá ser feita sob proteção de um medicamento adequado.

Interações

A coadministração de inibidores da CYP3A4 ou inibidores da epóxido hidrolase com carbamazepina podem induzir reações adversas (aumento da carbamazepina ou carbamazepina-10,11-epóxido nas concentrações plasmáticas respectivamente). A dose de carbamazepina deve ser ajustada de acordo e / ou os níveis plasmáticos monitorados.

A coadministração de indutores de CYP3A4 com carbamazepina pode diminuir as concentrações plasmáticas de carbamazepina e seu efeito terapêutico, enquanto a descontinuação de um indutor de CYP3A4 pode aumentar as concentrações plasmáticas de carbamazepina. A posologia de carbamazepina pode precisar ser ajustada.

A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas de enzimas fase I e fase II no fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes metabolizadas principalmente pelo CYP3A4, por indução do seu metabolismo. Veja “Interações medicamentosas”.

Pacientes do sexo feminino com potencial de engravidar devem ser advertidas de que o uso concomitante de carbamazepina com contraceptivos hormonais pode tornar este tipo de contraceptivo ineficaz (ver “Interações medicamentosas” e “Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo”). Formas alternativas não-hormonais de contracepção são recomendadas quando se utiliza carbamazepina.

Dirigir veículos e/ou operar máquinas

A habilidade de reação do paciente pode estar prejudicada pela condição médica, resultando em convulsões e reações adversas, incluindo vertigem, sonolência, ataxia, diplopia, acomodação visual debilitada e visão turva reportadas com carbamazepina, especialmente no início do tratamento ou quando houver ajuste de dose. Portanto, os pacientes devem ser alertados sobre os cuidados ao dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Quedas

O tratamento com carbamazepina tem sido associado a ataxia, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação (ver “Reações Adversas”) o que pode levar a quedas e, conseqüentemente, fraturas ou outras lesões. Para pacientes com doenças, condições ou medicamento que possam exacerbar esses efeitos, a avaliação de risco de queda deve ser considerada de forma recorrente para pacientes com tratamento prolongado com carbamazepina.

Excipientes especiais

Carbamazepina suspensão oral contém para-hidroxibenzoatos que podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Carbamazepina suspensão oral contém sorbitol e, portanto, não deve ser administrada a pacientes com raros problemas hereditários de intolerância à frutose.

Gravidez, Lactação, Homens e Mulheres com Potencial Reprodutivo

Gravidez

- Sumário de risco

A carbamazepina pode estar associada a dano fetal quando administrada a uma mulher grávida. Carbamazepina só deve ser usada durante a gravidez se o potencial benefício justificar os potenciais riscos. Um aconselhamento adequado deve ser disponibilizado a todas as mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, em relação aos riscos associados à gravidez devido ao potencial risco teratogênico para o feto. As mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante o tratamento com carbamazepina e durante 2 semanas após a última dose.

Sabe-se que filhos de mães epiléticas são mais propensos a distúrbios de desenvolvimento, inclusive malformações. Embora faltem evidências conclusivas a partir de estudos controlados com carbamazepina em monoterapia, relatos de distúrbios do desenvolvimento e malformações, inclusive espinha bífida e também outras anomalias congênitas, por ex.: anomalias craniofaciais, malformações cardiovasculares, hipospádia e anomalias envolvendo vários sistemas do organismo, têm sido associadas ao uso de carbamazepina. Com base em dados de registro de gravidez na América do Norte, a taxa de malformações congênitas, definidas como uma anormalidade estrutural cirúrgica, médica ou de importância estética, diagnosticada dentro de 12 semanas de nascimento foi de 3,0% (IC 95% 2,1 a 4,2%) entre as mães expostas a monoterapia com carbamazepina no primeiro trimestre e 1,1% (IC 95% 0,35-2,5%) entre as mulheres grávidas que não tomam qualquer medicamento antiepiléptico (risco relativo 2,7, IC 95% 1,1 a 7,0).

- Considerações clínicas

Levando estes dados em consideração:

- Mulheres grávidas com epilepsia devem ser tratadas com cuidado especial.

Se durante o tratamento com carbamazepina, a paciente engravidar ou tiver planos de engravidar, ou se a necessidade de se iniciar o tratamento com carbamazepina aparecer durante a gravidez, o benefício esperado do medicamento deverá ser cuidadosamente avaliado contra os possíveis riscos, particularmente nos três primeiros meses de gravidez.

Em mulheres com potencial de engravidar, carbamazepina deve, sempre que possível, ser prescrita em monoterapia, pois a incidência de anormalidades congênitas em filhos de mulheres tratadas com associações de fármacos antiepilépticos é maior do que naqueles cujas mães receberam fármacos isoladamente em monoterapia. O risco de malformações após a exposição à carbamazepina, como politerapia, pode variar dependendo dos tipos de medicamentos usados e pode ser mais elevado em combinações de politerapias que incluem valproato.

- Devem-se administrar doses mínimas eficazes e recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos. A concentração no plasma pode ser mantida na parte inferior do lado da faixa terapêutica 4-12 microgramas / mL, desde que o controle das convulsões seja mantido. Há evidências que sugerem que o risco de malformação com a carbamazepina possa ser dependente da dose, isto é, com uma dose de <400 mg por dia, as taxas de malformação foram mais baixas do que com as doses mais elevadas de carbamazepina.

- Pacientes devem ser informadas quanto à possibilidade de maior risco de malformações e, portanto, a necessidade de acompanhamento pré-natal na gravidez.

- Durante a gravidez, o tratamento antiepiléptico efetivo não deve ser interrompido, uma vez que o agravamento da doença é prejudicial para a mãe e o feto. Carbamazepina enquadra-se na categoria D de risco na gravidez (BPI - FDA).

Monitoramento e prevenção

A deficiência de ácido fólico geralmente ocorre durante a gravidez. Os fármacos antiepilépticos agravam esta deficiência que pode contribuir para aumentar a incidência de anomalias congênitas em filhos de mulheres epiléticas em tratamento. Logo, tem-se recomendado a suplementação de ácido fólico antes e durante a gravidez.

No recém-nascido

Para prevenir distúrbios hemorrágicos no feto, também se recomenda a administração de vitamina K1 à mãe durante as últimas semanas de gravidez, assim como ao recém-nascido.

Existem poucos casos relatados de crises convulsivas em recém-nascidos e/ou depressão respiratória associadas a carbamazepina administrada em gestantes e outros fármacos anticonvulsivantes de uso concomitante. Foram relatados alguns casos em recém-nascidos de vômito, diarreia e/ou desnutrição, associados ao uso de carbamazepina pela mãe. Estas reações podem representar a síndrome de abstinência do recém-nascido.

Dados em animais

A evidência acumulada de vários estudos animais em camundongos, ratos e coelhos indicam que a carbamazepina não tem nenhum ou apenas potencial mínimo teratogênico em doses relevantes para o homem. No entanto, os estudos com animais não foram suficientes para descartar um efeito teratogênico da carbamazepina. Em um estudo de reprodução em ratos, a prole em fase de amamentação demonstrou um ganho de peso reduzido com um nível de dosagem materna de 192 mg / kg / dia.

Lactação

- Sumário de risco

A carbamazepina passa para o leite materno (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática). O benefício da amamentação deve ser avaliado contra a remota possibilidade de ocorrerem efeitos adversos no lactente. Mães em terapia com carbamazepina podem amamentar, mas a criança deve ser observada em relação a possíveis reações adversas (por ex.: sonolência excessiva e reação alérgica cutânea). Houve alguns casos de hepatite colestática em recém-nascidos expostos a carbamazepina durante pré-natal e ou durante a amamentação. Portanto, lactentes de mães tratadas com carbamazepina devem ser cuidadosamente observados com relação a efeitos adversos hepatobiliares.

Homens e mulheres com potencial reprodutivo

- Contraceção

Devido à indução enzimática, carbamazepina pode resultar em uma falha do efeito terapêutico dos medicamentos contraceptivos orais contendo estrogênio e/ou progesterona. Mulheres com potencial de engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos alternativos durante o tratamento com carbamazepina.

As mulheres em idade fértil devem usar métodos anticoncepcionais eficazes durante o tratamento com carbamazepina e durante 2 semanas após a última dose.

Este medicamento pertence à categoria D de risco de gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Infertilidade

Há relatos muito raros de danos de fertilidade no homem e/ou espermatogênese anormal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O citocromo P4503A4 (CYP3A4) é a principal enzima catalisadora de formação do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração de inibidores de CYP3A4 pode resultar em aumento de concentrações plasmáticas de carbamazepina, o que pode induzir reações adversas. A coadministração de indutores de CYP3A4 pode aumentar a proporção do metabolismo de carbamazepina, causando diminuição no nível sérico de carbamazepina e do efeito terapêutico. Da mesma forma, a descontinuação do indutor de CYP3A4 pode diminuir a proporção do metabolismo de carbamazepina, levando a um aumento do nível plasmático deste fármaco.

A carbamazepina é um potente indutor de CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e II do fígado, e pode, portanto, reduzir as concentrações plasmáticas de medicações concomitantes, principalmente, às metabolizadas pela CYP3A4 através da indução dos seus metabolismos.

O epóxido hidroxilase microsossomal humano foi identificado como a enzima responsável pela formação do derivado 10,11-trans-diól a partir da carbamazepina-10,11-epóxido. A coadministração do inibidor do epóxido hidroxilase microsossomal humano pode resultar no aumento das concentrações plasmáticas de carbamazepina-10,11-epóxido.

Interações resultando em contra-indicação

O uso de carbamazepina é contraindicado em combinação com inibidores da monoamino-oxidase (IMAOs). Antes da administração de carbamazepina, os IMAOs devem ser descontinuados por no mínimo 2 semanas ou, se a condição clínica permitir por um período maior (veja “Contraindicações”).

Agentes que podem aumentar o nível plasmático de carbamazepina

Uma vez que o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a posologia de carbamazepina deve ser ajustada adequadamente e/ou os níveis plasmáticos monitorizados, quando for administrado concomitantemente com as substâncias descritas a seguir.

Fármacos analgésicos e anti-inflamatórios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol.

Antibióticos: antibióticos macrolídeos (por ex.: eritromicina, troleandomicina, josamicina, claritromicina e ciprofloxacina).

Antidepressivos: possivelmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: azóis (por ex.: itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol). Anticonvulsivantes alternativos podem ser recomendados em pacientes tratados com voriconazol ou itraconazol.

Anti-histamínicos: loratadina, terfenadina.

Antipsicóticos: olanzapina

Antituberculosos: isoniazida.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: ritonavir).

Inibidores anidrase carbônicos: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamil.

Fármacos gastrintestinais: possivelmente cimetidina, omeprazol.

Relaxantes musculares: oxibutinina, dantroleno.

Inibidores agregação plaquetária: ticlopidina.

Outras interações: suco de toranja (*grapefruit*), nicotinamida (somente em dose elevada).

Agentes que podem aumentar o nível plasmático do metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido

Uma vez que o aumento do nível plasmático de carbamazepina-10,11-epóxido pode resultar em reações adversas (por ex.: tontura, sonolência, ataxia, diplopia), a dose de carbamazepina deve ser ajustada de acordo e/ou nível plasmático monitorado quando usado concomitantemente com as substâncias descritas abaixo:

loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida e valpromida.

Agentes que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina

A dose de carbamazepina pode precisar de ajuste, quando houver administração concomitante com as seguintes substâncias:

Antiepilépticos: felbamato, metosuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína (para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento) e fosfenitoína, primidona e, apesar dos dados serem parcialmente contraditórios, possivelmente também por clonazepam.

Antineoplásicos: cisplatina ou doxorubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Fármacos broncodilatadores ou antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Outras interações: preparações herbais contendo erva de São João (*Hypericum perforatum*).

Efeito de carbamazepina nos níveis plasmáticos de agentes concomitantes

A carbamazepina pode diminuir o nível plasmático ou, até mesmo, abolir a atividade de certos fármacos. A posologia dos seguintes fármacos pode sofrer ajustes, conforme a exigência clínica.

Agentes analgésicos e anti-inflamatórios: buprenorfina, metadona, paracetamol (administração a longo prazo de carbamazepina e paracetamol (acetaminofeno) pode estar associada à hepatotoxicidade), fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orais (por ex.: varfarina, femprocumona, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

Antidepressivos: bupropiona, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepressivos tricíclicos (por ex.: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

Antieméticos: aprepitant.

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar a intoxicação de fenitoína e concentrações subterapêuticas de carbamazepina, recomenda-se a ajustar a concentração plasmática de fenitoína para 13 microgramas/ml antes da adição de carbamazepina para o tratamento. Há raros relatos também de aumento dos níveis plasmáticos da mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. Alternativas anti-convulsivantes podem ser recomendadas em pacientes tratados com voriconazol e itraconazol.

Anti-helmínticos: praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: imatinibe, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol e bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.

Antivirais: inibidores da protease para o tratamento do HIV (por ex.: indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Fármacos broncodilatadores e antiasmáticos: teofilina.

Anticoncepcionais: hormônios contraceptivos (métodos anticoncepcionais alternativos devem ser considerados).

Fármacos cardiovasculares: bloqueadores dos canais de cálcio (grupo diidropiridina), por ex.: felodipina, digoxina, sinvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.

Corticosteroides: corticosteroides (por ex.: prednisolona, dexametasona).

Dose usada na disfunção erétil: tafalafil.

Imunossupressores: ciclosporina, everolimo, tacrolimos, sirolimos.

Agentes tireoides: levotiroxina.

Outras interações: medicamentos contendo estrógenos e/ou progesteronas.

Combinações que requerem consideração específica:

Foi reportado que o uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam aumenta a toxicidade induzida por carbamazepina.

Observou-se que o uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta a hepatotoxicidade induzida pela isoniazida.

O uso combinado de carbamazepina e lítio ou metoclopramida de um lado e carbamazepina e neurolépticos (haloperidol e tioridazina) de outro, pode causar aumento de reações adversas neurológicas (com a combinação posterior, mesmo em presença de níveis plasmáticos terapêuticos).

A administração concomitante de carbamazepina e de alguns diuréticos (hidroclorotiazida e furosemida) pode causar hiponatremia sintomática.

A carbamazepina pode antagonizar os efeitos dos relaxantes musculares não despolarizantes (por ex.: pancurônio). A sua posologia pode necessitar de aumento e os pacientes devem ser monitorizados rigorosamente para recuperação do bloqueio neuromuscular mais rápida do que o esperado.

A carbamazepina, assim como outros fármacos psicoativos, pode reduzir a tolerância ao álcool. Portanto, é aconselhável que o paciente se abstenha de álcool.

O uso concomitante de carbamazepina com anticoagulante oral de ação direta (rivaroxaban, dabigatran, apizaban e edoxaban) pode levar a concentrações plasmáticas reduzidas de anticoagulantes orais de ação direta, o que traz risco de trombose. Portanto, se o uso concomitante for necessário, recomenda-se um acompanhamento próximo dos sinais e sintomas de trombose.

Interferência com testes sorológicos

A carbamazepina pode resultar em concentrações falso positivas de perfenazinas em análises por HPLC, devido à interferência.

A carbamazepina e o metabólito 10,11-epóxido podem resultar em concentrações falso-positivas de antidepressivo tricíclico no método de imunensaio de fluorescência polarizada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenagem

A carbamazepina suspensão oral deve ser conservada em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Aspecto físico: suspensão branca leitosa.

Características organolépticas: odor caramelo.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

A suspensão oral deve ser agitada antes do uso conforme Figura 1 abaixo e pode ser tomada durante, após ou entre as refeições.

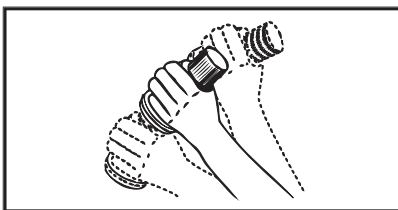


Figura 1.

A suspensão oral (uma medida = 5 mL = 100 mg; meia medida = 2,5 mL = 50 mg) é, particularmente, adequada aos pacientes com dificuldade na deglutição de comprimidos ou que necessitam de ajustes cuidadosos de dose.

Uma vez que determinadas doses de carbamazepina suspensão oral produzirão níveis de pico mais elevados que a mesma dose em comprimidos, é recomendável iniciar o tratamento com doses baixas e aumentá-las lentamente para evitar reações adversas.

Para os pacientes que estejam passando de carbamazepina comprimidos para suspensão oral: deve-se administrar a mesma quantidade em mg/dia, em doses menores e mais frequentes (por ex.: suspensão oral, 3 vezes ao dia, ao invés de comprimidos, 2 vezes ao dia).

É importante tomar o medicamento regularmente. Se o paciente se esquecer de tomar uma dose, deverá tomá-la logo que possível e então, voltar ao esquema habitual. Se já for hora de tomar a próxima dose, deve tomá-la normalmente sem dobrar o número de medidas de suspensão.

A retirada do produto deve ser gradual e de acordo com a orientação médica.

Depois de aberto, manter o medicamento fechado e em lugar seguro.

Dosagem e administração

- Epilepsia

Quando possível, carbamazepina deve ser prescrito em monoterapia.

O tratamento deve ser iniciado com uma posologia diária baixa, e aumentada gradualmente até que se obtenha um efeito ótimo.

A dose de carbamazepina deve ser ajustada às necessidades individuais do paciente para obter um controle adequado das convulsões.

A determinação dos níveis plasmáticos pode ajudar no estabelecimento da posologia ótima. No tratamento de epilepsia, a dose de carbamazepina geralmente requer concentrações de carbamazepina totais no plasma de cerca de 4 a 12 microgramas / mL (17-50 micromoles/litro) (veja "Advertências e precauções").

Quando carbamazepina for adicionado a terapias antiepilépticas já existentes, a adição deve ser gradual, enquanto se mantém ou, se necessário, se adapta a posologia do(s) outro(s) antiepiléptico(s) (veja "Interações medicamentosas").

População alvo geral/Adultos

- Dosagem na epilepsia

Inicialmente, 100 a 200 mg, 1 a 2 vezes ao dia; a dose deve ser gradualmente aumentada (geralmente até 400 mg, 2 a 3 vezes ao dia) até que se obtenha uma resposta ótima. Em alguns pacientes, a dose de 1.600 ou mesmo 2.000 mg/dia pode ser apropriada.

- Dosagem na mania aguda e tratamento de manutenção em distúrbios afetivos bipolares

O intervalo de dose é de 400 a 1.600 mg/dia, sendo que a posologia usual é de 400 a 600 mg/dia, em 2 a 3 doses divididas. Em mania aguda, a posologia deve ser aumentada mais rapidamente, enquanto que para a terapia de manutenção em distúrbios bipolares, são recomendados pequenos aumentos de dose, a fim de garantir tolerabilidade ótima.

- Dosagem na síndrome de abstinência alcoólica

A dosagem média é de 200 mg, 3 vezes ao dia. Em casos graves, esta dosagem pode ser elevada durante os primeiros dias (por ex.: 400 mg, 3 vezes ao dia). No início do tratamento de manifestações de abstinência grave, carbamazepina deve ser administrada em combinação com fármacos sedativo-hipnóticos (por ex.: clometiazol, clordiazepóxido). Após o alívio da fase aguda, carbamazepina pode ser continuada em monoterapia.

- Dosagem na neuralgia do trigêmeo

A posologia inicial de 200 a 400 mg/dia, deve ser elevada lentamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente 200 mg, 3 a 4 vezes ao dia). A dosagem deve, então, ser reduzida gradualmente para o menor nível de manutenção possível. A dose máxima recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas gradualmente tentativas para interromper o tratamento, até que outro ataque ocorra.

- Dosagem na neuropatia diabética dolorosa

A dosagem média é de 200 mg, 2 a 4 vezes ao dia.

- Dosagem na diabetes insípida central

A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia. Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal.

Populações especiais

Insuficiência renal / Insuficiência hepática

Não existem dados disponíveis sobre a farmacocinética da carbamazepina em pacientes com insuficiência hepática ou renal.

Pediatria/Crianças e adolescentes

- Dosagem na epilepsia

Para crianças de 4 anos ou menos, é recomendada a dose inicial de 20 a 60 mg/dia, aumentada de 20 a 60 mg a cada dois dias. Para crianças acima de 4 anos, a terapia pode começar com 100 mg/dia, aumentada de 100 mg em intervalos semanais.

Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg de peso corporal ao dia, em doses divididas:

Até 1 ano de idade	100 a 200 mg por dia (= 5 – 10 mL = 1-2 medidas de suspensão oral)
1 a 5 anos de idade	200 a 400 mg por dia (= 10 – 20 mL = 2 x 1-2 medidas de suspensão oral)
6 a 10 anos de idade	400 a 600 mg por dia (= 20 – 30 mL = 2-3 x 2 medidas de suspensão oral)
11 a 15 anos de idade	600 a 1000 mg por dia (= 30 – 50 mL = 3 x 2-3 medidas de suspensão oral). Em caso de administração de 1000 mg, aumente uma medida extra de 5 mL.
>15 anos de idade	800 a 1200 mg por dia (mesma dose de adultos)

Dose máxima recomendada

Até 6 anos de idade: 35 mg/kg/dia

6-15 anos de idade: 1000 mg/dia

>15 anos de idade: 1200 mg/dia

- Dosagem na diabetes insípida central

Em crianças, a dosagem deve ser reduzida proporcionalmente à idade e ao peso corporal. A dosagem média para adultos é de 200 mg, 2 a 3 vezes ao dia.

Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

- Dosagem na neuralgia do trigêmeo

Devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas diferentes de medicamentos antiepilépticos, a dose de carbamazepina deve ser selecionada com precaução em pacientes idosos.

Em pacientes idosos, é recomendada a dose inicial de 100 mg duas vezes por dia. A dose inicial de 100 mg duas vezes por dia deve ser lentamente aumentada diariamente até a obtenção do alívio da dor (normalmente de 200 mg 3 a 4 vezes por dia). A dose deve ser gradualmente reduzida para o nível de manutenção mais baixo possível. Dose máxima recomendada é de 1200 mg/dia. Quando o alívio da dor for obtido, devem ser feitas tentativas para interromper o tratamento gradualmente, até que outro ataque ocorra.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

Particularmente no início do tratamento com carbamazepina, se a posologia inicial for elevada demais ou durante o tratamento de pacientes idosos, certos tipos de reações adversas ocorrem muito frequentemente ou frequentemente, como por ex.: reações adversas no SNC (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia); distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), e reações alérgicas na pele.

As reações adversas relacionadas à dose, geralmente diminuem dentro de poucos dias, espontaneamente, ou após redução transitória da posologia. A ocorrência de reações adversas no SNC pode ser uma manifestação de superdose relativa ou de flutuação significativa dos níveis plasmáticos. Em tais casos, é aconselhável monitorizar os níveis plasmáticos.

Resumo tabulado das reações adversas compiladas a partir de ensaios clínicos e de relatos espontâneos

As reações adversas de ensaios clínicos estão listadas pela classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão classificadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa a medicamentos é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $<1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$); muito rara ($<1/10\ 000$).

Tabela 1 – Reações adversas

Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Muito comum:	leucopenia.
Comum:	trombocitopenia, eosinofilia.
Rara:	leucocitose, linfadenopatia.
Muito rara:	agranulocitose, anemia aplástica, pancitopenia, aplasia de eritrócito pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulose e anemia hemolítica.
Distúrbios do sistema imunológico	

Rara:	distúrbio de hipersensibilidade retardada em múltiplos órgãos com febre, erupções de pele, vasculite, linfadenopatia, pseudo linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, teste da função hepática anormal e síndrome do desaparecimento do ducto biliar (destruição e desaparecimento dos ductos biliares intrahepáticos), ocorrendo em várias combinações. Outros órgãos também podem ser afetados (por ex.: pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon).
Muito rara:	reação anafilática, angioedema, hipogamaglobulinemia.
Distúrbios endócrinos	
Comum:	edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia e redução de osmolaridade do sangue causada por um efeito semelhante ao do hormônio antidiurético (ADH), conduzindo em casos raros, à intoxicação hídrica acompanhada de letargia, vômito, cefaleia, confusão e distúrbios neurológicos.
Muito rara:	galactorreia e ginecomastia.
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Rara:	Deficiência de folato e diminuição do apetite.
Muito rara:	Porfiria aguda (porfiria aguda intermitente e porfiria variegada), porfiria não aguda (porfiria cutânea tardia)
Distúrbios psiquiátricos	
Rara:	alucinações (visuais ou auditivas), depressão, agressão, agitação, inquietação e estado de confusão.
Muito rara:	ativação de psicose.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	ataxia, vertigem, sonolência.
Comum:	diplopia e cefaleia.
Incomum:	movimentos involuntários anormais (por ex.: tremor, asterixis, distonia, tiques) e nistagmo.
Rara:	discinesia, distúrbios de movimento dos olhos, distúrbios da fala (por ex.: disartria ou pronúncia desarticulada da fala), coreoatetose, neuropatia periférica, parestesia, paresia.
Muito rara:	síndrome neuroléptica maligna, meningite asséptica com mioclonia e eosinofilia periférica, disgeusia.
Distúrbios visuais	
Comum:	distúrbio de acomodação (por ex.: visão borrada)
Muito rara:	opacidade lenticular, conjuntivite, pressão intraocular aumentada.
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Muito rara:	distúrbios auditivos, por ex.: zumbido, hiperacusia, hipoacusia e mudança na percepção do espaço.
Distúrbios cardíacos	
Rara:	distúrbios de condução cardíaca.
Muito rara:	arritmia, bloqueio átrio-ventricular com síncope, bradicardia, insuficiência cardíaca congestiva, agravamento da doença coronariana.
Distúrbios vasculares	
Rara:	hipertensão ou hipotensão.
Muito rara:	colapso circulatório, embolismo (por ex.: embolismo pulmonar), tromboflebite.
Distúrbios respiratórios torácicos e mediastínicos	
Muito rara:	hipersensibilidade pulmonar caracterizada, por ex.: por febre, dispneia, pneumonite ou pneumonia.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum:	vômito, náusea.
Comum:	boca seca.
Incomum:	diarréia, constipação.
Rara:	dor abdominal.
Muito rara:	pancreatite, glossite, estomatite.
Distúrbios hepatobiliares	
Rara:	hepatite colestática e parenquimatosa (hepatocelular) ou de tipo mista, síndrome do desaparecimento do ducto biliar, icterícia.
Muito rara:	insuficiência hepática, doença do fígado granulomatosa.
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum:	urticária que em alguns casos pode ser grave, dermatite alérgica.
Incomum:	dermatite esfoliativa.
Rara:	lupus eritematoso sistêmico, prurido.

Muito rara:	síndrome de <i>Stevens-Johnson*</i> , necrólise epidérmica tóxica, reação de fotossensibilidade, eritema multiforme, eritema nodoso, distúrbio de pigmentação, púrpura, acne, hiperidrose, alopecia, hirsutismo.
Distúrbios músculo-esqueléticos, tecidos conectivos e ósseos	
Rara:	fraqueza muscular.
Muito rara:	distúrbios do metabolismo ósseo (diminuição do cálcio plasmático e sanguíneo 25-hidroxi-colecalciferol), levando a osteomalacia / osteoporose, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários	
Muito rara:	nefrite tubulointersticial, insuficiência renal, disfunção renal (por ex.: albuminúria, hematória, oligúria e ureia sanguínea aumentada/azotemia elevada), retenção urinária, frequência urinária alterada.
Distúrbios reprodutivos	
Muito rara:	disfunção sexual / disfunção erétil, espermatogênese anormal (com contagem diminuída do esperma e/ou motilidade).
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Rara:	fadiga.
Investigações	
Muito comum:	Aumento da gama-glutamil transferase (devido à indução de enzima hepática), geralmente não é clinicamente relevante.
Comum:	Aumento da fosfatase alcalina do sangue.
Incomum:	Aumento das transaminases.
Muito rara:	Aumento da pressão intraocular, aumento do colesterol no sangue, aumento da lipoproteína de alta densidade, aumento dos triglicérides no sangue. Teste de função da tireoide anormal: diminuição da L-tiroxina (tiroxina livre, tiroxina, triiodotironina) e aumento no sangue do hormônio estimulante da tireoide, geralmente sem manifestações, aumento na prolactina no sangue.

* Em alguns países asiáticos, também reportadas como raras. Veja “Advertências e precauções”.

Reações adversas a medicamentos adicionais a partir de relatos espontâneos (frequência não conhecida)

As seguintes reações adversas são derivadas de experiência pós-comercialização com carbamazepina via relatos de casos espontâneos e literatura. Estas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não sendo possível estimar a frequência e, portanto, é classificada como desconhecida. As reações adversas são listadas de acordo com classes de sistemas de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 – Reações adversas a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência não conhecida)

Infecções e Infestações Reativação da infecção por herpes vírus 6 humano.
Distúrbios hematológicos e do sistema linfático Insuficiência da medula óssea
Lesões, envenenamento e complicações processuais Queda (associada a ataxia induzida pelo tratamento com carbamazepina, tontura, sonolência, hipotensão, estado confusional, sedação) (ver “Advertências e precauções”).
Distúrbios do sistema nervoso Sedação, perda de memória.
Distúrbios gastrointestinais Colite.
Doenças do sistema imune Erupção à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS).
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos Pustulose Aguda Exantemática Generalizada (AGEP), queratose liquenoide, onicomadese.
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos Fraturas.
Investigações Diminuição da densidade óssea.

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

10. SUPERDOSE

- Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas de superdose geralmente envolvem os sistemas nervoso central, cardiovascular, respiratório e as reações adversas a medicamentos mencionadas em “Reações Adversas”.

Sistema nervoso central: depressão do SNC; desorientação, nível reduzido de consciência, sonolência, agitação, alucinação, coma, visão borrada, distúrbio da fala, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, hiper-reflexia inicial, hipo-reflexia tardia, convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia, hipotermia, midríase.

Sistema respiratório: depressão respiratória, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensão, às vezes hipertensão, distúrbio de condução com ampliação do complexo QRS, síncope em associação com parada cardíaca.

Sistema gastrointestinal: vômito, esvaziamento gástrico retardado, motilidade intestinal reduzida.

Sistema musculoesquelético: Há relatos de casos de rabdomiólise em associação com a toxicidade de carbamazepina.

Função renal: retenção de urina, oligúria ou anúria; retenção de fluido, intoxicação hídrica causada por efeito semelhante ao ADH da carbamazepina.

Achados laboratoriais: hiponatremia, possibilidade de acidose metabólica, possibilidade de hiperglicemia e aumento de creatinina fosfoquinase muscular.

- Tratamento

Não há antídoto específico.

O tratamento deve ser feito considerando-se inicialmente a condição clínica do paciente: internação. Medida do nível plasmático para confirmação da intoxicação por carbamazepina e determinação do grau da superdose.

Esvaziamento gástrico, lavagem gástrica, com administração de carvão ativado. A demora no esvaziamento do estômago pode ocasionar uma absorção tardia, levando a uma recidiva durante o período de melhora da intoxicação. Devem ser adotadas medidas de suporte em unidade de terapia intensiva, com monitorização cardíaca e correção cuidadosa do equilíbrio eletrolítico.

Recomendações especiais

É recomendada hemoperfusão com carvão. A hemodiálise é a modalidade de tratamento eficaz na gestão da superdose de carbamazepina.

A reincidência e o agravamento da sintomatologia no 2º e 3º dia após a superdose devem ser antecipados em função da absorção retardada.

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

DIZERES LEGAIS:

MS: 1.1343.0203

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: nº 10.042

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3 Borges /Sabará - MG

CEP: 34.735-010

SAC 0800 031 1133

CNPJ: 19.570.720/0001-10

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

“Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/02/2021.”

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/02/2022	NA – Objeto de pleito desta petição eletrônica	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	22/06/2021	2412052/21-9	11198 - GENÉRICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	03/11/2021	- Harmonização do texto de bula conforme bula padrão; - Dizeres legais; - Logomarca da empresa.	VPS	Caixa contendo 50 frascos de plástico âmbar x 100 mL

CLONAZEPAM

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

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

clonazepam

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 0,5mg contém:

clonazepam.....0,5mg

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

Cada comprimido de 2mg contém:

clonazepam.....2mg

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

1. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico

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

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

Transtornos de ansiedade

Como ansiolítico em geral.

Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.

Fobia social.

Transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.

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

Emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

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

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises 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, Londborg PD, Glaudin V et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.
- 16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001950. Review.
- 17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679-1681.
- 18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002, 8:50-53.
- 19) Grushka M, Epstein J, Mott A et al: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557-561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo de íon cloreto pós-sináptico transmembrana. Há também dados em animais que demonstram um efeito de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de

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

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

Farmacocinética

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Metabolismo

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

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

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

Eliminação

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

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

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

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

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

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

Pacientes idosos

A farmacocinética de clonazepam em idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos

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

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

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

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

Estudos pré-clínicos

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações gerais

Pode ocorrer perda de efeito durante o tratamento com clonazepam.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abuso e dependência do medicamento

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

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

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

Distúrbio epilético

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 de causa/efeito definitiva. Existem problemas metodológicos intrínsecos para a obtenção de dados adequados sobre teratogenicidade em humanos. Também existe a possibilidade de outros fatores, por exemplo, fatores genéticos ou a própria condição 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.

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

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

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

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

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

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. clonazepam somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.

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

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

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

Lactação

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

Uso em crianças

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

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

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

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

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

Uso em idosos

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia padrão

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

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

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

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

Distúrbios epilépticos

Adultos

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

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

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

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

Crianças com idade entre 10 e 16 anos

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

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

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

Tratamento dos transtornos de ansiedade

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

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

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

Tratamento dos transtornos do humor

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

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

Para o emprego em síndromes psicóticas

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

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

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

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

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

Uso em idosos

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

Uso pediátrico

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

Comprometimento hepático

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

Instruções especiais de administração

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

Dados de três estudos clínicos sobre distúrbio do pânico, controlados por placebo, que incluíram 477 pacientes sob tratamento ativo, estão apresentados na tabela a seguir (Tabela 1). Os eventos adversos que ocorreram em $\geq 5\%$ 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, psicose, tentativa de suicídio (os efeitos sobre o comportamento podem ocorrer com maior probabilidade em pacientes com história de distúrbios psiquiátricos), despersonalização, distúrbio de memória, desinibição orgânica, ideias suicidas, lamentações, distúrbios emocionais e de humor, estado confusional e desorientação. Pode ocorrer depressão em pacientes tratados com **clonazepam**, a qual também pode estar associada à doença de base. Foram observadas as seguintes reações paradoxais: inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, nervosismo, hostilidade, ansiedade, distúrbios do sono, delírio, raiva, pesadelos, sonhos anormais, alucinações, psicose, hiperatividade, comportamento inapropriado e outros efeitos comportamentais adversos são conhecidos por ocorrerem. Caso isso ocorra, o uso do medicamento deve ser descontinuado. A probabilidade de ocorrência de reações paradoxais é maior em crianças e idosos.

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

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

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

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

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

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

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

Distúrbios músculo-esqueléticos e do tecido conectivo: fraqueza muscular. Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, aumentando-se a dose lentamente no início do tratamento. Podem ocorrer dores, lombalgia, fratura traumática, mialgia, 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: dismenorreia, diminuição de interesse sexual (diminuição de libido). Em casos raros, pode ocorrer disfunção erétil.

Perturbações gerais: fadiga (cansaço, estafa). Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, 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 casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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

Tratamento

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

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

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

Advertência

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0255

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

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

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

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



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

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

CLONAZEPAM

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



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

clonazepam

Medicamento genérico, Lei n° 9.787 de 1999.

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

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

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Cada mL (25 gotas) da solução oral contém:

clonazepam2,5mg

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

1. INDICAÇÕES

Distúrbio epiléptico

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

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

Transtornos de ansiedade

Como ansiolítico em geral.

Distúrbio do pânico com ou sem agorafobia.

Fobia social.

Transtornos do humor

Transtorno afetivo bipolar: tratamento da mania.

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

Emprego em síndromes psicóticas

Tratamento da acatisia.

Tratamento da síndrome das pernas inquietas

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

Tratamento da síndrome da boca ardente

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Distúrbio epiléptico

O clonazepam é eficaz no tratamento de crises 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, Londborg PD, Glaudin V et al: Short-term augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1339-1345.
- 16) Lima AR, Soares-Weiser K, Bacaltchuk J, Barnes TR. Benzodiazepines for neuroleptic-induced acute akathisia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD001950. Review.
- 17) Peled R & Lavie P: Double-blind evaluation of clonazepam on periodic leg movements in sleep. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1679-1681.
- 18) Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF, Ganança CF, Munhoz MSL, Garcia da Silva ML, Serafini F. clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus. *Int. Tinn J* 2002, 8:50-53.
- 19) Grushka M, Epstein J, Mott A et al: An open-label, dose escalation pilot study of the effect of clonazepam in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 1998; 86:557-561.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Clonazepam apresenta propriedades farmacológicas comuns aos benzodiazepínicos, que incluem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos. As ações centrais de benzodiazepínicos são mediadas através de uma melhora da neurotransmissão GABAérgica em sinapses inibitórias. Na presença de benzodiazepínicos, a afinidade do receptor GABA pelo neurotransmissor é aumentada através da modulação alostérica positiva, resultando em uma ação aumentada do GABA liberado no fluxo de íon cloreto pós-sináptico transmembrana. Há também dados em animais que demonstram um efeito de clonazepam sobre a serotonina. Os dados em animais e as pesquisas eletroencefalográficas em humanos mostraram que clonazepam suprime rapidamente muitos tipos de atividade paroxística, incluindo o aparecimento de ondas pontiagudas e descarga de ondas na ausência de convulsões (pequeno mal), ondas lentas pontiagudas, ondas pontiagudas generalizadas, espículas temporais ou de outra localização, bem como espículas e ondas irregulares.

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

Farmacocinética

Absorção

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

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

Distribuição

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

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

Metabolismo

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

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

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

Eliminação

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

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

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

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

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

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

Pacientes idosos

A farmacocinética de clonazepam em idosos não foi estabelecida.

Pacientes pediátricos

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

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

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

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

Estudos pré-clínicos

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informações gerais

Pode ocorrer perda de efeito durante o tratamento com clonazepam.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Abuso e dependência do medicamento

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

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

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

Distúrbio epiléptico

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

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

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

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

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

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

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

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **clonazepam** somente pode ser administrado durante a gestação se houver indicação absoluta.

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

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

Lactação

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

Uso em crianças

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

O **clonazepam** 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 o **clonazepam** em pacientes com distúrbio do pânico com idade inferior a 18 anos.

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

Uso em idosos

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

Características físicas e organolépticas:

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

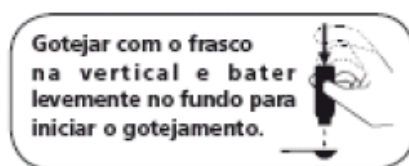
TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

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

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



Posologia padrão

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

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

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

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

Distúrbios epiléticos

Adultos

A dose inicial para adultos com crises epiléticas 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 epiléticas estejam adequadamente controladas ou até que os efeitos colaterais tornem qualquer incremento adicional intolerável. A dose de manutenção deve ser individualizada para cada paciente, dependendo da resposta. A dose diária máxima recomendada é de 20mg e não deve ser excedida. O uso de múltiplos anticonvulsivantes pode resultar no aumento dos efeitos adversos depressores. Isso deve ser considerado antes de adicionar **clonazepam** ao regime anticonvulsivante existente.

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

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

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

Crianças com idade entre 10 e 16 anos

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

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

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

Tratamento dos transtornos de ansiedade

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

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

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

Tratamento dos transtornos do humor

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

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

Para o emprego em síndromes psicóticas

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

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

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

Tratamento da vertigem e sintomas relacionados à perturbação do equilíbrio, como náuseas, vômitos, pré-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

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

Uso pediátrico

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

Comprometimento hepático

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

Instruções especiais de administração

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

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

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

Pós-comercialização:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Perturbações gerais: fadiga (cansaço, estafa). Esse efeito adverso ocorre relativamente de forma frequente e geralmente é transitório, desaparecendo espontaneamente no decorrer do tratamento ou após redução da dose. Pode ser parcialmente evitado, 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 casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

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

Tratamento

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

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

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

Advertência

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº 1.5423.0330

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

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

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

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



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

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

Cloridrato de metformina

Prati-Donaduzzi

Comprimido revestido

500 mg e 850 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de metformina

Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320, 400 ou 500 comprimidos.

Comprimido revestido de 850 mg em embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240, 320 ou 400 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 500 mg contém:

cloridrato de metformina.....500 mg*

*equivalente a 390 mg de metformina

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, Opadry White (copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilcaprato de glicerila, álcool polivinílico).

Cada comprimido revestido de 850 mg contém:

cloridrato de metformina.....850 mg*

*equivalente a 663 mg de metformina

excipiente q.s.p.....1 comprimido revestido

Excipientes: dióxido de silício, povidona, estearato de magnésio, Opadry White (copolímero de álcool polivinílico e macrogol, talco, dióxido de titânio, monocaprilcaprato de glicerila, álcool polivinílico).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Como agente antidiabético, associado ao regime alimentar, para o tratamento de:

- *Diabetes mellitus* tipo 2, não dependente de insulina (diabetes da maturidade, diabetes do obeso, diabetes em adultos de peso normal), isoladamente ou complementando a ação de outros antidiabéticos (como as sulfonilureias): em adultos e crianças acima de 10 anos;

- *Diabetes mellitus* tipo 1, dependente de insulina, como complemento da insulinoterapia em casos de diabetes instável ou insulino-resistente (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

- Prevenção de *Diabetes mellitus* tipo 2 em pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 24 \text{ kg/m}^2$; 22 kg/m^2 entre asiáticos) com pré-diabetes (IGT e/ou IFG e/ou HbA1c aumentada) e pelo menos um fator de risco adicional (tais como hipertensão arterial, idade acima de 40 anos, dislipidemia, histórico familiar de diabetes ou histórico de diabetes gestacional) para desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2 evidente e nos quais a modificação intensiva no estilo de vida (dieta rigorosa e exercícios físicos regulares) isoladamente não proporcionou controle glicêmico adequado.

Também indicado na Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo prospectivo randomizado “*United Kingdom Prospective Diabetes Study*” (UKPDS) estabeleceu os benefícios em longo prazo de um controle intensivo da glicemia em pacientes adultos com diabetes tipo 2. A análise dos resultados para pacientes com excesso de peso tratados com metformina após insucesso de uma dieta isolada revelou:

– redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada ao diabetes no grupo tratado com metformina (29,8 eventos/1.000 pacientes-ano) em comparação com o grupo em dieta isolada (43,3 eventos/1.000 pacientes-ano), $p= 0,0023$, e em comparação aos grupos de sulfonilureia combinada e de monoterapia com insulina (40,1 eventos/1.000 pacientes-ano), $p= 0,0034$;

– redução significativa do risco absoluto de mortalidade relacionada ao diabetes: metformina 7,5 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 12,7 eventos/1.000 pacientes-ano, $p= 0,017$;

– redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: metformina 13,5 eventos/1.000 pacientes-ano em comparação com dieta isolada 20,6 eventos/1.000 pacientes-ano ($p= 0,011$), e em comparação com grupos recebendo sulfonilureia combinada e monoterapia de insulina 18,9 eventos/1.000 pacientes-ano ($p= 0,021$);

– redução significativa do risco absoluto de infarto do miocárdio: metformina 11 eventos/1.000 pacientes-ano, dieta isolada 18 eventos/1.000 pacientes-ano ($p= 0,01$).

Para metformina utilizada como terapia de segunda linha em combinação com sulfonilureia, os benefícios relacionados aos resultados clínicos não foram demonstrados. Em diabetes tipo 1, a combinação de metformina e insulina foi utilizada em um grupo selecionado de pacientes, mas o benefício clínico desta combinação não foi formalmente estabelecido.

Referências bibliográficas

UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patient with type 2 diabetes mellitus (UKPDS 34)*. *Lancet* 1998; 52:854-865.

De acordo com o United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), estudo multicêntrico, randomizado, que acompanhou per cerca de 10 anos mais de 7.000 pacientes submetidos a diversos tratamentos para controle do diabetes tipo 2, a metformina reduziu, de maneira significativa, as complicações e mortalidade associadas com a doença.

Estudos clínicos controlados realizados numa população pediátrica limitada, com faixa etária de 10-16 anos, tratada durante um ano, evidenciaram uma resposta idêntica no controle da glicemia àquela observada em adultos.

Referências bibliográficas

UK Prospective Diabetes Study Group. *UK prospective diabetes study (UKPDS)*. *Diabetologia* 34, 877-890 (1991).
<https://doi.org/10.1007/BF00400195>

Redução do risco ou retardo do *Diabetes mellitus* tipo 2

O Programa de Prevenção do Diabetes (*Diabetes Prevention Program/DPP*) foi um estudo clínico multicêntrico controlado randomizado em adultos, visando avaliar a eficácia de uma modificação intensa de estilo de vida ou da metformina para prevenir ou retardar o desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2. Os participantes do DPP (n = 3.234 durante 2,8 anos) apresentavam tolerância à glicose alterada (IGT), glicemia de normalidade alta (95-125 mg/dl), IMC ≥ 24 (≥ 22 nos asiáticos) kg/m² e alto risco de desenvolvimento de *Diabetes mellitus* tipo 2. A mudança intensiva do estilo de vida bem como a metformina reduziram significativamente o risco de desenvolver diabetes evidente em comparação com placebo, 58% (95% IC 48-66%) e 31% (95% IC 17-43%), respectivamente. Os pacientes que mais provavelmente se beneficiaram da metformina foram aqueles abaixo de 45 anos, com um IMC igual ou acima de 35 kg/m², valor basal de glicose 2 h de 9,6-11,0 mmol/l, HbA1C basal igual ou acima de 6,0% ou com história de diabetes gestacional.

O estudo de resultados do Programa de Prevenção do Diabetes (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study / DPPOS*) é o estudo de seguimento do DPP, que inclui mais de 87% da população original do DPP para o acompanhamento em longo prazo. Entre os participantes do DPPOS (n = 2.776), a incidência cumulativa de diabetes no ano 15 é de 62% no grupo placebo, 56% no grupo metformina e 55% no grupo de modificação intensiva de estilo de vida. As taxas brutas de diabetes são de 7,0, 5,7 e 5,2 casos por 100 pessoas-ano entre participantes dos grupos placebo, metformina e modificação intensiva de estilo de vida intensivo, respectivamente. As reduções no risco de diabetes foram de 18% (taxa de risco 0,82, IC 95% 0,72-0,93, p = 0,001) para o grupo metformina e 27% (HR 0,73; IC 95% 0,65-0,83; p <0,0001) para o grupo com modificação intensiva de estilo de vida, quando comparados com o grupo placebo. Em relação ao desfecho microvascular agregado de nefropatia, retinopatia e neuropatia, o resultado não foi significativamente diferente entre os grupos de tratamento, porém entre os participantes que não desenvolveram diabetes durante DPP/DPPOS, a prevalência do resultado microvascular agregado foi 28% menor quando comparado com aqueles que desenvolveram diabetes (taxa de risco 0,72; IC 95% 0,63-0,83; p <0,0001). Não foram disponibilizados dados prospectivos comparativos para a metformina sobre os resultados macrovasculares em pacientes com IGT e/ou IFG e/ou aumento da HbA1C.

Os fatores de risco publicados para o diabetes tipo 2 incluem: antecedentes étnicos asiáticos ou negros, idade acima de 40 anos, dislipidemia, hipertensão, obesidade ou sobrepeso, idade, história familiar de diabetes de 1º grau, história de *Diabetes mellitus* gestacional e síndrome dos ovários policísticos (SOP) (ADA, 2013; ADA, 2015; Ferrannini et al., 2014, Alberti et al,2007).

Referências bibliográficas

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin*. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the Diabetes Prevention Program*. *Diabetes Care* 2003a; 26:977-80.

DPP (Diabetes Prevention Program Research Group). *Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15- year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study*. *Lancet* 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\) 00291-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15) 00291-0).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

A metformina é um fármaco antidiabético da família das biguanidas com efeitos antihiperlipidêmicos tanto na hiperlipidemia basal quanto na hiperlipidemia pós-prandial. A metformina não estimula a secreção de insulina, não tendo, por isso, ação hipoglicemiante. A metformina reduz a hiperinsulinemia basal e, em associação com a insulina, reduz a necessidade de insulina.

A metformina pode agir através de diversos mecanismos:

- A metformina reduz a produção hepática de glicose;
- A metformina facilita a captação e utilização periférica da glicose, em parte pelo aumento da ação da insulina;

- A metformina altera o metabolismo da glicose no intestino: a captação a partir da circulação é aumentada e a absorção a partir dos alimentos é reduzida. Mecanismos adicionais atribuídos ao intestino incluem um aumento na liberação do peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e uma diminuição na reabsorção de ácidos biliares. A metformina também altera o microbiota intestinal.

A metformina pode melhorar o perfil lipídico em indivíduos com hiperlipidemia.

Em estudos clínicos, o uso de metformina foi associado à estabilização do peso corporal ou a uma modesta perda de peso.

Alguns, mas não todos esses efeitos, ocorrem por meio da ativação da via da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK) e do eixo intestino-cérebro-fígado.

Farmacocinética: Absorção: após uma dose administrada por via oral o C_{\max} é atingido em 2,5 horas (T_{\max}) entre 1,5 e 3,5. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de metformina 500 mg ou 850 mg é de aproximadamente 50-60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20-30%. Após administração oral, a absorção de metformina é saturável e incompleta. É assumido que a farmacocinética da absorção de metformina é não-linear. Nas doses e esquemas posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas de metformina em estado estacionário são atingidas no prazo de 24 a 48 horas, sendo geralmente inferiores a 1 micrograma/mL. Em estudos clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de metformina (C_{\max}) não excederam 5 microgramas/mL, inclusive nas doses mais elevadas. A ingestão de alimentos reduz a quantidade de metformina absorvida e retardam ligeiramente sua absorção. Após administração de uma dose de 850 mg observou-se concentração plasmática máxima 40% menor, redução de 25% na AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos no tempo para atingir a concentração plasmática máxima. Desconhece-se a importância clínica destas reduções.

Distribuição: a ligação às proteínas plasmáticas é negligenciável. A metformina é distribuída pelos eritrócitos. A concentração máxima sanguínea é mais baixa do que a concentração máxima plasmática, ocorrendo aproximadamente ao mesmo tempo. Os glóbulos vermelhos representam, provavelmente, um compartimento secundário de distribuição. O volume de distribuição médio (V_d) encontra-se na faixa 63-276 L.

Metabolismo: a metformina é excretada na urina sob forma inalterada. Não foram identificados metabólitos em humanos.

Eliminação: a depuração renal (*clearance*) da metformina é superior a 400 mL/min, o que indica que a eliminação se dá por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a meia-vida de eliminação terminal aparente é de aproximadamente 6,5 horas. Quando a função renal estiver prejudicada, a depuração renal diminui proporcionalmente à depuração da creatinina e, assim, a meia-vida de eliminação é prolongada, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de metformina.

Farmacocinética em populações especiais: estudos com dose única: após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, pacientes pediátricos apresentaram perfil farmacocinético similar ao observado em adultos saudáveis.

Estudos com dose múltipla: os dados são restritos a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg de cloridrato de metformina duas vezes ao dia durante sete dias em pacientes pediátricos, a concentração plasmática máxima (C_{\max}) e a exposição sistêmica (AUC_{0-t}) foram reduzidas aproximadamente em 33% e 40% respectivamente, em comparação com pacientes adultos que receberam doses repetidas de 500 mg duas vezes ao dia durante 14 dias. Isso apresenta relevância clínica limitada, uma vez que a dose é titulada individualmente com base no controle glicêmico.

Estudos de interação medicamentosa

Nifedipino: estudo de interação em dose única metformina-nifedipino em voluntários sadios normais demonstrou que a coadministração destes dois fármacos aumentou o C_{\max} e a AUC da metformina no plasma em 20% e 9% respectivamente, e aumentou a quantidade de metformina excretada na urina. T_{\max} e a meia-vida de metformina não foram afetadas. O nifedipino parece aumentar a absorção de metformina. A metformina acarretou efeitos mínimos sobre a farmacocinética do nifedipino.

Furosemida: estudo de interação em dose única metformina-furosemida em indivíduos sadios demonstrou que os parâmetros farmacocinéticos de ambos os fármacos foram afetados pela coadministração. A furosemida aumentou o C_{\max} da metformina no plasma e no sangue em 22% e a AUC no sangue em 15%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da metformina. Quando administrada com metformina, a furosemida apresentou C_{\max} e AUC respectivamente 31% e 12% menores do que quando administrada isoladamente, sendo que a meia-vida terminal foi reduzida em 32%, sem nenhuma alteração significativa na depuração renal da furosemida. Não existem informações disponíveis a respeito da interação entre metformina e furosemida quando administradas de forma crônica.

Antagonistas da vitamina K: em um estudo de interação farmacocinética, a metformina aumentou a taxa de eliminação da varfarina.

Fármacos catiônicos: além da interação com substratos/inibidores/indutores de OCT (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**), outros fármacos catiônicos (como amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima ou vancomicina) que são eliminados por secreção tubular renal possuem teoricamente potencial para interagir com a metformina por meio da competição pelos sistemas comuns de transporte tubular renal.

Propranolol: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do propranolol não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Ibuprofeno: em voluntários sadios, as farmacocinéticas da metformina e do ibuprofeno não foram afetadas quando em coadministração em um estudo de interação com dose única.

Dados de segurança pré-clínica: dados pré-clínicos não evidenciaram nenhum risco especial em humanos, com base em estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- hipersensibilidade ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes da formulação;
- qualquer tipo de acidose metabólica (como acidose láctica, cetoacidose diabética);
- pré-coma diabético;
- distúrbios (especialmente doenças agudas ou agravamento de doenças crônicas) capazes de provocar hipóxia tecidual, tais como insuficiência cardíaca congestiva instável, insuficiência respiratória, infarto recente de miocárdio ou choque;
- insuficiência renal grave (depuração de creatinina inferior a 30 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] inferior a 30 mL/min/1,73m²);
- condições agudas com potencial para alterar a função renal, tais como desidratação, infecção grave ou choque;
- insuficiência hepática, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo.

A administração intravascular de meios de contraste iodados durante exames radiodiagnósticos pode levar à insuficiência renal. Isto pode induzir acúmulo de metformina e ocasionar acidose láctica. Desta forma, o emprego da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m² para administração intravenosa, ou em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73m² para administração intra-arterial. A retomada do uso da metformina não deve se dar antes de 48 horas e somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

Metformina deve ser descontinuada 48 horas antes de cirurgias eletivas de grande porte, com a retomada do uso não devendo se dar antes de 48 horas, ocorrendo somente após a função renal ter sido reavaliada e não ter se deteriorado posteriormente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Acidose láctica: é uma complicação metabólica muito rara, porém grave (com elevada mortalidade caso não se proceda a um tratamento imediato). Fatores de risco incluem diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado, consumo excessivo de álcool, infecção grave, insuficiência hepática e qualquer condição associada à hipóxia (tais como insuficiência cardíaca descompensada, infarto agudo do miocárdio) ou o uso concomitante de medicamentos que possam causar acidose láctica, como os NRTIs – Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

A acidose láctica pode ocorrer devido à acumulação de metformina. Foram relatados casos de acidose láctica em pacientes tratados com metformina, principalmente em pessoas com diabetes e com insuficiência renal aguda ou agravamento agudo da função renal. Os pacientes ou cuidadores devem ser informados sobre o risco de acidose láctica.

Em situações que a função renal possa tornar-se prejudicada de forma aguda (vide **CONTRAINDICAÇÕES**) como, por exemplo, em casos de desidratação (redução da ingestão de líquidos, febre, diarreia ou vômitos graves ou prolongados), a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Alguns medicamentos também podem comprometer a função renal de forma aguda, aumentando o risco de acidose láctica, por exemplo: anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA, antagonistas dos receptores de angiotensina II e diuréticos, especialmente os diuréticos de alça. A utilização desses medicamentos em combinação com metformina deve ser feita com cautela e acompanhada de monitoramento rigoroso da função renal.

A acidose láctica é caracterizada por dispneia acidótica, dor abdominal e hipotermia, seguido de coma. Os seguintes sintomas não-específicos podem ser sinais de acidose láctica: câibras musculares, distúrbios digestivos como dor abdominal e astenia grave.

O diagnóstico laboratorial consiste em queda do pH sanguíneo (abaixo de 7,35), níveis plasmáticos de lactato acima de 5 mmol/L e um aumento do hiato aniônico e da relação lactato/piruvato. Caso ocorram sintomas suspeitos de acidose láctica, o paciente deve procurar imediatamente atendimento médico e descontinuar o uso de metformina. A reintrodução da metformina deve ser decidida pelo médico levando-se em conta a relação risco/benefício em bases individuais bem como a condição da função renal.

Pacientes com doenças mitocondriais conhecidas ou suspeitas: em pacientes com doenças mitocondriais raras, conhecidas ou suspeitas, como a Síndrome Encefalomiopatia Mitocondrial com Acidose Láctica e Episódios Semelhantes a Acidente Vascular Cerebral (AVC) – MELAS – e a Diabetes e Surdez Herdados Maternalmente (DSHM), o uso de metformina não é recomendado devido ao risco de exacerbação da acidose láctica e complicações neurológicas, que podem levar ao agravamento da doença.

Caso ocorram sinais e sintomas sugestivos da síndrome MELAS ou DSHM após a administração de metformina, o tratamento deve ser interrompido imediatamente, e uma avaliação diagnóstica urgente deve ser realizada.

Função renal: a taxa de filtração glomerular (TFG) deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento e também regularmente durante o tratamento (vide **POSOLOGIA E MODO DE USAR**). Metformina é contraindicada para pacientes com taxa de filtração glomerular < 30 mL/min e deve ser temporariamente descontinuada na presença de condições que alterem a função renal.

A diminuição da função renal em pacientes idosos é frequente e assintomática. É necessária cautela especial em situações nas quais a função renal possa estar marcadamente prejudicada, como devido à desidratação (diarreia ou vômitos graves ou prolongados) ou quando se inicia tratamento com fármacos que possam comprometer a função renal agudamente (como anti-hipertensivos, diuréticos e AINEs). Nas condições agudas mencionadas, a metformina deve ser imediata e temporariamente interrompida.

Nestes casos, é igualmente recomendado verificar a função renal antes de se iniciar o emprego da metformina.

Função cardíaca: pacientes com insuficiência cardíaca apresentam maior risco de hipóxia e insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica estável, metformina deve ser utilizada com monitoramento regular das funções cardíaca e renal. Para pacientes com insuficiência cardíaca instável ou aguda, metformina é contraindicada.

Associação com contrastes iodados: metformina deve ser descontinuada antes ou no momento do procedimento com administração de contraste à base de iodo, e só deve ser reiniciada após pelo menos 48 horas do exame, desde que a função renal tenha sido reavaliada e verificada como estável.

Cirurgia: metformina deve ser descontinuada 48 horas antes de cirurgias sob anestesia geral, raquidiana ou peridural. A terapia só pode ser reiniciada após 48 horas da cirurgia ou reinício da alimentação e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

Gravidez: o diabetes sem controle durante a gravidez (gestacional ou permanente) é associado com aumento do risco de anomalias congênitas e mortalidade perinatal. Uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de metformina em mulheres grávidas não indica um risco aumentado de anomalias congênitas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais à gestação, desenvolvimento embrionário ou fetal, parturição ou desenvolvimento pós-natal. Entretanto, ao planejar uma gravidez e durante o período gestacional, recomenda-se que o pré-diabetes e o diabetes não sejam tratados com metformina. Nos diabéticos, a insulina deve ser utilizada para manter os níveis glicêmicos o mais próximo dos valores normais, de forma a reduzir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais da glicemia.

Categoria de risco na gravidez: B

Lactação: a metformina é excretada no leite de ratas lactantes. A metformina é excretada no leite humano em quantidades muito pequenas. Nenhum efeito adverso foi observado em recém-nascidos amamentados. No entanto, como os dados disponíveis são limitados, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com metformina. Deve-se decidir entre interromper a lactação ou descontinuar o tratamento com metformina, levando-se em conta os benefícios do aleitamento materno, a importância do medicamento para a mãe e o risco potencial de efeitos adversos no lactente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e operar máquinas: a metformina como monoterapia não causa hipoglicemia e, portanto, não tem efeito na habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Entretanto, pacientes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando a metformina é utilizada em combinação com outro agente antidiabético (como sulfonilureia, insulina, meglitinidas).

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Idosos: é recomendável que a dose de metformina seja ajustada com base na função renal, devido ao potencial para redução desta função em idosos. É necessária avaliação regular da função renal.

Crianças e adolescentes: o diagnóstico da *Diabetes mellitus* tipo 2 deve ser confirmado antes de se iniciar o tratamento com metformina. Durante estudos clínicos controlados com a duração de um ano, não foram observados efeitos sobre o crescimento e puberdade, não havendo, contudo, informação disponível em longo prazo nestes pontos específicos. Por isso, recomenda-se acompanhamento cuidadoso destes parâmetros em crianças tratadas com metformina, especialmente na pré-puberdade.

Crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos: somente 15 crianças com idade compreendida entre 10 e 12 anos foram incluídas nos estudos clínicos controlados conduzidos em crianças e adolescentes. Embora a eficácia e segurança da metformina nestas crianças não difiram daquelas em crianças mais velhas e adolescentes, recomenda-se um cuidado especial na prescrição a crianças com idades compreendidas entre 10 e 12 anos.

Este medicamento não é indicado para crianças abaixo de 10 anos.

Outras precauções: todos os pacientes devem prosseguir em sua dieta, com distribuição regular de consumo de carboidratos ao longo do dia. Pacientes com excesso de peso devem continuar com dieta de restrição calórica. As análises laboratoriais habituais para controle do diabetes devem ser realizadas regularmente. A metformina, utilizada isoladamente, não causa hipoglicemia, embora se recomende precaução ao utilizá-la em associação com insulina ou outros antidiabéticos orais (ex. sulfonilureias ou meglitinidas). A metformina, em associação com a insulina, tem sido utilizada no tratamento do diabetes Tipo 1, em pacientes selecionados; os benefícios clínicos desta combinação, porém, não estão formalmente estabelecidos.

Recomenda-se que os níveis séricos de vitamina B12 sejam monitorados anualmente. O risco de níveis baixos de vitamina B12 se eleva com o aumento da dose de metformina, duração do tratamento e/ou em pacientes com fatores de risco conhecidos por causar deficiência de vitamina B12 (vide **REAÇÕES ADVERSAS**).

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

CONTÉM corante.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas: meios de contraste iodados: o uso da metformina deve ser descontinuado 48 horas antes do exame em pacientes com depuração de creatinina abaixo de 45 mL/min ou TFGe abaixo de 45 mL/min/1,73m² recebendo administração intravenosa de meios de contraste iodados ou depuração de creatinina abaixo de 60 mL/min ou TFGe abaixo de 60 mL/min/1,73m² quando a administração for intra-arterial (vide **CONTRAINDICAÇÕES**).

Associações a serem empregadas com cautela: medicamentos com atividade hiperglicêmica intrínseca, como glicocorticoides, tetracosactida (vias sistêmica e local), agonistas beta-2, danazol, clorpromazina em altas doses de 100 mg ao dia, diuréticos: pode ser necessário um controle mais frequente da glicose sanguínea, notadamente no início do tratamento. Caso necessário, ajustar a dose de metformina durante tratamento com o outro medicamento e após sua interrupção.

Diuréticos, especialmente os de alça: podem aumentar o risco de acidose láctica devido ao seu potencial para diminuir a função renal.
Transportadores de cátions orgânicos (OCT): a metformina é um substrato tanto de transportadores OCT1 quanto de OCT2. A coadministração de metformina com:

- Substratos/inibidores de OCT1 (como verapamil) podem reduzir a eficácia de metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) podem aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia.
- Substratos/inibidores de OCT2 (como cimetidina, dolutegravir, crizotinibe, olaparibe, daclatasvir, vandetanibe) podem diminuir a eliminação renal da metformina e assim levar a uma concentração aumentada de metformina no plasma.

Portanto, recomenda-se cautela quando estes fármacos são coadministrados com metformina e um ajuste de dose pode ser considerado, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

Interação com álcool: aumento do risco de acidose láctica no caso de intoxicação alcoólica aguda, especialmente em situações de: jejum ou má-nutrição, insuficiência hepática. Deve-se evitar o consumo de álcool e a utilização de medicamentos contendo álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições o prazo de validade é de 24 meses a contar da data de fabricação.

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

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

Cloridrato de metformina 500 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, circular, não sulcado, de cor branca a amarelada.

Cloridrato de metformina 850 mg apresenta-se na forma de um comprimido revestido, oval, não sulcado, de cor branca a amarelada.

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

Não existe regime posológico fixo para o tratamento da hiperglicemia no *Diabetes mellitus* com a metformina ou qualquer outro agente farmacológico. A posologia da metformina deve ser individualizada, tomando como bases a eficácia e a tolerância ao produto. Não deve ser excedida a dose máxima recomendada que é de 2.550 mg. Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg. O produto deve ser administrado, via oral, de forma fracionada, junto com as refeições, iniciando-se o tratamento com doses pequenas, gradualmente aumentadas. Isto permite reduzir a ocorrência de efeitos colaterais gastrointestinais e identificar a dose mínima necessária ao controle adequado da glicemia do paciente. No início do tratamento devem-se medir os níveis plasmáticos de glicose, em jejum, para avaliar a resposta terapêutica à metformina e determinar a dose mínima eficaz para o paciente. Posteriormente, deve-se medir a hemoglobina glicosilada a cada três meses. As metas terapêuticas devem ser a redução dos níveis de glicose plasmática em jejum e de hemoglobina glicosilada, para níveis normais, ou próximos dos normais, utilizando a menor dose eficaz de metformina, isoladamente ou em combinação com outros agentes.

Posologia

Comprimidos de 500 mg: a dose terapêutica inicial é de um comprimido duas vezes ao dia (no café da manhã e no jantar), em adultos. Se necessário a dose será aumentada, semanalmente, de um comprimido até chegar ao máximo de cinco comprimidos diários, equivalentes a 2.500 mg de metformina (dois no café da manhã, um no almoço e dois no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose inicial é de um comprimido ao dia e a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Comprimidos de 850 mg: a dose terapêutica inicial é de um comprimido no café da manhã, via oral, em adultos e crianças acima de 10 anos. Conforme a necessidade, a dose será aumentada, a cada duas semanas, de um comprimido, até chegar ao máximo de três comprimidos, equivalentes a 2.550 mg de metformina (um no café da manhã, um no almoço e um no jantar). Em crianças acima de 10 anos a dose máxima diária de metformina não deve exceder 2.000 mg.

Pacientes diabéticos tipo 2 (não dependentes de insulina): a metformina pode ser usada isoladamente ou em combinação com outros agentes antidiabéticos, como as sulfonilureias. Se a metformina for usada em substituição ao tratamento com outros hipoglicemiantes orais (exceto a clorpropamida), a troca pode ser feita imediatamente. Não há necessidade de redução prévia das doses do hipoglicemiante oral, nem de intervalo de tempo entre o fim do tratamento com o hipoglicemiante oral e o início do tratamento com a metformina. Se o agente hipoglicemiante usado for a clorpropamida, na passagem para a metformina, durante duas semanas, deve-se estar atento à possibilidade de reações hipoglicêmicas, devido à retenção prolongada da clorpropamida no organismo. Metformina e insulina podem ser usadas em combinação para que seja alcançado um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de um comprimido de 500 mg duas a três vezes ao dia, ou um comprimido de 850 mg ao dia, enquanto que a dose de insulina é ajustada com base nas determinações da glicemia.

Pacientes diabéticos tipo 1 (dependentes de insulina): a metformina e a insulina podem ser utilizadas em associação, no sentido de se obter um melhor controle da glicemia. A metformina é administrada na dose inicial usual de 500 mg ou 850 mg 2 a 3 vezes por dia, enquanto que a dose de insulina deve ser ajustada com base nos valores da glicemia.

Síndrome dos Ovários Policísticos (Síndrome de Stein-Leventhal): a posologia é de, usualmente, 1.000 a 1.500 mg por dia (2 ou 3 comprimidos de 500 mg) divididos em 2 ou 3 tomadas. Aconselha-se iniciar o tratamento com dose baixa (1 comprimido de 500 mg/dia) e

aumentar gradualmente a dose (1 comprimido de 500 mg a cada semana) até atingir a posologia desejada. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de 1 comprimido de 850 mg 2 a 3 vezes ao dia (1.700 a 2.250 mg/dia).

Monoterapia na indicação em pré-diabetes: a dose inicial recomendada é 500 mg uma vez ao dia no café da manhã. Esta dose pode ser gradualmente aumentada, a critério médico, visando a manutenção dos níveis plasmáticos de glicose e/ou da HbA1C dentro do intervalo de normalidade. Recomenda-se controle regular da glicemia e também dos fatores de risco (vide **INDICAÇÕES**), para avaliar se o tratamento permanece sendo necessário.

Pacientes com insuficiência renal: a metformina pode ser empregada em pacientes com insuficiência renal moderada estágio 3 (depuração de creatinina entre 30 e 59 mL/min ou Taxa de Filtração Glomerular estimada [TFGe] entre 30 e 59 mL/min/1,73m²) somente na ausência de outras condições que possam aumentar o risco de acidose láctica e com os seguintes ajustes na posologia: a dose inicial recomendada é de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina ao dia. A dose máxima diária recomendada é de 1.000 mg. A função renal deve ser rigorosamente monitorada, a cada 3-6 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 45 e 59 mL/min ou TFGe entre 45 e 59 mL/min/1,73m²; e a cada 3 meses em pacientes com depuração de creatinina entre 30 e 44 mL/min ou TFGe entre 30 e 44 mL/min/1,73m². Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 45 mL/min ou 45 mL/min/1,73m² respectivamente, devem ser avaliados os benefícios e os riscos da continuidade do tratamento com metformina. Caso a depuração de creatinina ou a TFGe caiam para valores abaixo de 30 mL/min ou 30 mL/min/1,73m² respectivamente, o tratamento com metformina deve ser interrompido imediatamente.

Doses perdidas: não se deve dobrar a dose seguinte caso haja esquecimento de uma das doses. Deve-se tomar a próxima dose normalmente. **Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.**

9. REAÇÕES ADVERSAS

Podem ocorrer as reações indesejáveis descritas a seguir (as frequências são definidas em muito comuns (> 1/10); comuns (> 1/100 e ≤ 1/10); incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100); raras (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000); muito raras (≤ 1/10.000); frequência não conhecida: não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Metabolismo e nutrição

Comuns: deficiência de vitamina B12. Recomenda-se levar em consideração tal etiologia caso o paciente apresente-se com anemia megaloblástica (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Muito raras: acidose láctica (vide **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Sistema nervoso central

Comuns: distúrbios do paladar.

Distúrbios gastrointestinais

Muito comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal e inapetência. Estas reações ocorrem mais frequentemente durante o início do tratamento e regredem espontaneamente na maioria das vezes. Para preveni-las, recomenda-se que o produto seja administrado em 2 ou 3 tomadas diárias, durante ou após as refeições. Um aumento gradual da dose também pode melhorar a tolerabilidade gastrointestinal.

Pele e tecido subcutâneo

Muito raras: reações cutâneas como eritema, prurido e urticária.

Distúrbios hepatobiliares

Muito raros: casos isolados de alterações nos testes da função hepática ou hepatite, que regredem com descontinuação do tratamento. Nos dados provenientes da literatura, da farmacovigilância e de estudos clínicos controlados com população pediátrica limitada (com idade entre 10 e 16 anos e tratada durante um ano), as reações adversas relatadas foram similares, em natureza e gravidade, àquelas reportadas em adultos.

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

10. SUPERDOSE

Não se observou hipoglicemia com doses de até 85 g, embora tenha ocorrido acidose láctica em tais circunstâncias. Grande superdose de metformina ou riscos concomitantes podem conduzir à acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e deve ser tratada em ambiente hospitalar. O método mais eficaz para remoção do lactato e da metformina é a hemodiálise.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2568.0151

Registrado e produzido por:

PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA

Rua Mitsugoro Tanaka, 145

Centro Industrial Nilton Arruda - Toledo – PR

CNPJ 73.856.593/0001-66

Indústria Brasileira

SAC - Serviço de Atendimento ao Consumidor - 0800-709-9333
cac@pratidonaduzzi.com.br
www.pratidonaduzzi.com.br

USO SOB PRESCRIÇÃO
VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 06/06/2025.



Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? COMPOSIÇÃO 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP VPS	Embalagem com 30, 60, 80, 120, 200, 240 ou 320 comprimidos
05/05/2025	0602636/25-6	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	COMPOSIÇÃO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE	VP VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

							<p>MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>III - DIZERES LEGAIS</p> <p>COMPOSIÇÃO</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p> <p>III – DIZERES LEGAIS</p>		
08/11/2021	4398299/21-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p>4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?</p> <p>5. ADVETÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>9. REAÇÕES ADVERSAS</p>	VP VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
23/04/2021	1560550/21-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
27/04/2018	0339487/18-5	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	<p>1.INDICAÇÕES</p> <p>2.RESULTADOS DE EFICÁCIA</p> <p>5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/12/2016	2595290/16-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula –	-	-	-	-	<p>COMPOSIÇÃO</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p>	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

		RDC 60/12					4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
06/07/2016	2033943/16-7	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/12/2015	1076015/15-6	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/04/2016	APRESENTAÇÕES	VP	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
13/02/2016	1263509/16-0	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
16/06/2014	0476375/14-1	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg
06/11/2013	0937259/13-8	10459 – GENÉRICO Inclusão Inicial de Texto de Bula	-	-	-	-	-	VPS	Comprimido revestido de 500 mg e 850 mg

fosfato sódico de prednisolona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução oral

3 mg/mL

fosfato sódico de prednisolona

Medicamento genérico Lei 9.787, de 1999

NOME GENÉRICO:

fosfato sódico de prednisolona

FORMAS FARMACÊUTICAS:

Solução oral

APRESENTAÇÕES:

- 3 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60 mL + copo dosador
- 3 mg/mL - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120 mL + copo dosador
- 3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 60 mL + 50 copos dosadores
- 3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 120 mL + 50 copos dosadores
- 3 mg/mL - Caixa contendo 50 frascos plásticos âmbar de 100 mL + 50 copos dosadores

USO ADULTO E PEDIÁTRICO • USO ORAL**COMPOSIÇÃO:**

Cada mL de solução oral contém:

fosfato sódico de prednisolona*.....4,02 mg*

*(equivalente a 3 mg de prednisolona)

Veículo q.s.p..... 1 mL

(sorbitol 70%, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico, edetato dissódico diidratado, metilparabeno, ciclamato de sódio, sacarina sódica, essência de cereja, água purificada).

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

O fosfato sódico de prednisolona solução oral é indicado como agente anti-inflamatório e imunossupressor em patologias cujos mecanismos fisiopatológicos envolvam processos inflamatórios e/ou autoimunes; para o tratamento de condições endócrinas; e em composição de esquemas terapêuticos em algumas neoplasias:

- Distúrbios Endócrinos:

Insuficiência adrenocortical primária ou secundária (sendo que corticosteroides naturais como cortisona ou hidrocortisona são de primeira escolha). Análogos sintéticos podem ser utilizados em conjunto com mineralocorticoides, quando necessário (na infância a suplementação de mineralocorticoides é especialmente importante); hiperplasia adrenal congênita; tireoidite não-supurativa; hipercalemia associada ao câncer.

- Distúrbios Reumáticos:

Como terapia adjuvante para administração a curto prazo (para reverter paciente em episódio agudo ou exacerbado) em: artrite psoriática, artrite reumatoide, incluindo artrite reumatoide juvenil (em casos particulares serão utilizadas terapias de manutenção de baixas doses); espondilite anquilosante; bursite aguda e subaguda; tenossinovite aguda inespecífica; artrite gotosa aguda; osteoartrite pós-traumática; sinovites osteoartíticas; epicondilites.

- Colagenoses:

Durante exacerbação ou como terapia de manutenção em casos particulares de lúpus eritematoso sistêmico, cardite reumática aguda.

- Doenças Dermatológicas:

Pênfigo; dermatite herpetiforme bolhosa; eritema multiforme grave (Síndrome de Stevens-Johnson); dermatite esfoliativa; micoses fungoides; psoríase grave; dermatite seborréica grave.

- Estados Alérgicos:

Controle de condições alérgicas graves ou incapacitantes refratárias aos meios adequados de tratamentos convencionais; rinite alérgica perene ou sazonal; dermatite de contato; dermatite atópica; doenças do soro; reações de hipersensibilidade a drogas.

- Doenças Oftálmicas:

Processos inflamatórios e alérgicos agudos e crônicos graves: envolvendo o olho e seus anexos como úlceras marginais alérgicas da córnea; herpes zoster oftálmico; inflamação do segmento anterior; coroidite e uveíte posterior difusa; oftalmia simpática; conjuntivite alérgica; ceratite; coriorretinite; neurite óptica; irites e iridociclites.

- Doenças Respiratórias:

Sarcoidose sintomática; Síndrome de Löeffler não-tratável por outros meios; beriliose; tuberculose pulmonar fulminante ou disseminada quando usado concomitantemente à quimioterapia antituberculose apropriada; pneumonite por aspiração; asma brônquica.

- Distúrbios Hematológicos:

Púrpura trombocitopênica idiopática em adultos; trombocitopenia secundária em adultos; anemia hemolítica adquirida (autoimune); eritroblastopenia (anemia eritrocítica); anemia hipoplásica congênita (eritroide).

- Doenças Neoplásicas:

Para o tratamento paliativo de leucemia e linfomas em adultos; leucemia aguda infantil.

- Estados Edematosos:

Para indução de diurese ou remissão da proteinúria na síndrome nefrótica idiopática ou devida ao lúpus eritematoso, sem uremia.

- Doenças Gastrointestinais:

Manutenção do paciente após um período crítico da doença em colite ulcerativa e enterite regional.

- Doenças Neurológicas:

Exacerbações agudas da esclerose múltipla.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram compilados resultados do tratamento de todas as crianças com anemia de Diamond-Blackfan registradas na Sociedade Japonesa de Hematologia Pediátrica entre 1988 e 1998. Cinquenta e quatro crianças foram identificadas. O tratamento de 1ª linha instituído para todas as crianças foi a prednisolona (2 mg/kg/dia); em 17 crianças, houve necessidade de iniciar tratamento com ciclosporina A (CsA). A probabilidade de remissão sem necessidade de medicamento foi significativamente maior para as crianças tratadas somente com prednisolona em comparação com aquelas que necessitaram uso de CsA.

Foram randomizados 359 pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) para receber prednisolona (60 mg/m² na indução e 40 mg/m² nas intensificações) ou dexametasona (8 mg/m² na indução e 6 mg/m² nas intensificações). A sobrevida livre de eventos após 8 anos de seguimento foi de 81,1 ± 3,9% para a dexametasona e 84,4 ± 5,2% para a prednisolona, no grupo de risco básico (P=0,217), e de 84,9 ± 4,6% para a dexametasona e 80,4 ± 5,1% para a prednisolona, no grupo de risco intermediário (P=0,625). Embora o número absoluto de pacientes que apresentaram toxicidade grave tenha sido maior no grupo dexametasona, não se observou diferença estatisticamente significativa.

Estudo avaliou a eficácia e a segurança de um esquema de 6 ciclos (repetidos a cada 21 dias) com mitoxantrona (14 mg/m²; D1), clorambucil (10 mg/d; D1 a D10) e prednisolona (25 mg/m²; D1 a D10) no tratamento de 130 portadores de linfoma não-Hodgkin (LNH) (88 com baixo grau e 42 com alto grau). No grupo de LNH de baixo grau, observou-se 86% de resposta (50%, resposta completa; 36%, resposta parcial), e no grupo de alto grau, a taxa de resposta foi de 64% (33%, resposta completa; 31%, resposta parcial). A toxicidade foi considerada baixa.

O esquema de melfalano com prednisolona (MP) foi comparado com a associação de mitoxantrona, vincristina e prednisolona (NOP) em um estudo fase III envolvendo 151 portadores de mieloma múltiplo (MM). No esquema MP, a dose de prednisolona usada foi de 100-200 mg/dia, do D1 ao D4, repetidos a cada 4 semanas, e no esquema NOP a dose de prednisolona foi de 250 mg do D1 ao D4 e do D17 ao D20. Os dois esquemas estavam programados para serem repetidos por até 1 ano. A taxa de resposta nos pacientes tratados com MP e NOP foram de 60% e 64% (P = NS) e o tempo para progressão foi de 16 meses (IC95%, 14-51 meses) e 21 meses (IC95%, 15-27 meses; P = NS), respectivamente. A mediana da sobrevida foi superior nos pacientes tratados com MP (31 meses [IC95%, 21-43 meses] vs. 14 meses [IC95%, 7-21 meses]; P = 0,02), indicando superioridade do esquema MP.

Foram comparados dois esquemas de prednisolona oral no tratamento da púrpura trombocitopênica idiopática (PTI): dose baixa (0,5 mg/kg/dia) e dose convencional (1,0 mg/kg/dia). Cinquenta e nove pacientes adultos foram randomizados para cada um dos tratamentos, não se observando diferença estatística para as taxas de remissão entre os grupos (35% no grupo “dose baixa” e 39% no grupo “dose convencional”). Entretanto, o tempo médio de hospitalização foi menor no grupo “dose baixa” (20 dias vs. 50 dias; P < 0,001). Em conclusão, o tratamento da PTI com prednisolona oral em dose baixa tem a mesma eficácia da dose alta, mas se associa a menor tempo de permanência intra-hospitalar.

A prednisolona foi comparada com outros corticosteroides no tratamento da artrite reumatoide (AR). Foi conduzido estudo com 142 pacientes para comparar, durante 12 semanas, a prednisolona (7,5 mg/dia) com budesonida em cápsulas de liberação ileal (3 mg ou 9 mg) e placebo. A prednisolona e a budesonida 9 mg tiveram eficácia semelhante na melhora da artrite, resposta esta que teve magnitude superior ao placebo e à budesonida 3 mg. O critério de resposta ACR20 foi atingido em 25% dos pacientes tratados com placebo, 22% com budesonida 3 mg, 42% com budesonida 9 mg e 56% com prednisolona 7,5 mg. Eventos adversos atribuíveis aos glicocorticoides foram semelhantes nos grupos tratados com os mesmos. Não se observou rebote dos sintomas após a suspensão dos tratamentos.

Foi observada melhora nas seguintes variáveis após tratamento com prednisolona (na dose de 0,4 mg/kg/dia) durante 10 dias, em comparação com o placebo em pacientes com artrite reumatoide juvenil: grau de fraqueza muscular; fadiga; avaliação subjetiva global; avaliação global pelo médico; índices articulares de articulações comprometidas.

Foram comparados dois esquemas de corticosteroides para o tratamento da crise asmática: 65 pacientes adultos foram randomizados para tratamento parenteral (hidrocortisona, 100 mg IV a cada 6 horas por 72 horas) ou oral (prednisolona, 100 mg VO uma vez ao dia por 72 horas). Todos os pacientes receberam corticosteroides inalatórios e broncodilatadores. Observou-se melhora significativa dos sintomas e do pico de fluxo expiratório (PEF) nos dois braços de tratamento, sem que houvesse diferença entre eles. A tolerabilidade também foi igual nos dois grupos, indicando que a prednisolona é uma alternativa eficaz e segura à corticoterapia parenteral no tratamento da exacerbação asmática em adultos.

Estudo duplo-cego controlado com placebo avaliou o impacto clínico e radiológico de um tratamento curto com prednisolona em pacientes com polipose nasal. Quarenta pacientes foram randomizados para prednisolona (50 mg/dia por 14 dias) ou placebo. A eficácia do tratamento foi avaliada pela avaliação médica, questionário de sintomas, rinoscopia e ressonância magnética (RM). Ao final de duas semanas, observou-se melhora dos sintomas nasais somente nos pacientes tratados com prednisolona, e tanto a MR quanto a rinoscopia mostraram redução do tamanho dos pólipos somente após o corticosteroide. O tratamento com prednisolona foi bem tolerado, sendo a insônia o único evento adverso relatado com frequência superior ao grupo placebo.

Resultados positivos foram obtidos em um estudo tailandês com 105 pacientes randomizados para prednisolona (50 mg/dia) ou placebo durante 14 dias. A resposta clínica foi avaliada pelo escore de sintomas nasais, índice de pico de fluxo e escore de pólipos nasais. Além disso, foi realizada rinoscopia e exames radiográficos para avaliar o tamanho dos pólipos. Observou-se melhora clínica e redução do tamanho dos pólipos apenas nos pacientes tratados com prednisolona ($P < 0,001$ para todas as variáveis). A presença de pólipos grau 3 ou superior foi um preditor de menor resposta ao tratamento.

Um estudo controlado com placebo conduzido na Turquia avaliou a associação de prednisolona (20 mg, duas vezes ao dia) nos primeiros 40 dias de tratamento com esquema antituberculoso em pacientes HIV-negativos com TBP. Em comparação com o grupo placebo, os pacientes tratados com o corticosteroide apresentaram resolução mais rápida da febre, maior ganho de peso corporal, maior elevação da albumina sérica, melhora radiológica e negatificação do escarro mais rápida e menor tempo de permanência no hospital. Nenhum evento adverso significativo foi observado.

Foram acompanhados 280 pacientes com sarcoidose pulmonar estágios I e II, sem manifestações extrapulmonares, que foram randomizados para tratamento com prednisolona por 6 meses, 12 meses ou para observação somente. A dose de prednisolona prescrita foi de 40 mg/dia, com redução gradual de 5 mg a cada semana até a dose de manutenção de 10 mg/dia. Observou-se regressão radiológica mais significativa nos pacientes tratados com prednisolona.

Foram comparadas duas estratégias anti-inflamatórias em 40 pacientes com uveíte que seriam submetidos a facoemulsificação e implante de lente acrílica intraocular: grupo 1, dose única de metilprednisolona IV (15 mg/kg), 30 minutos antes da cirurgia; grupo 2, prednisolona VO (0,5 mg/kg/dia), iniciada duas semanas antes da cirurgia, com desmame gradual após o procedimento. A flarefotometria (que mede o número de partículas em suspensão no humor aquoso) mostrou maior aumento no número do “flare” e de células na câmara anterior nos pacientes que receberam o corticosteroide IV, em comparação com a prednisolona VO, indicando que o último foi mais eficaz em preservar a integridade da barreira hemato-aquosa.

Foi avaliado se o prolongamento da corticoterapia além das 8 semanas do esquema convencional poderia diminuir a taxa de recidivas. Quarenta e cinco crianças no primeiro episódio de SNI foram randomizadas para o tratamento convencional de 8 semanas ou tratamento prolongado de 16 semanas (2,0 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,5 mg/kg/dia por 4 semanas → 1,5 mg/kg em dias alternados por 4 semanas → 1,0 mg/kg em dias alternados por 4 semanas). O tempo até a primeira recidiva foi maior nos pacientes tratados com o esquema prolongado (média, 222,2 dias; mediana, 120 dias) em comparação com o esquema convencional (média, 134,3 dias; mediana, 96,5 dias). A porcentagem de pacientes sem recidivas 6 e 12 meses após a interrupção do corticosteroide foi de 40,9% e 27,3%, para o tratamento prolongado e 21,7% e 8,7% para o tratamento convencional, respectivamente.

Foi comparada a budesonida oral com a prednisolona no tratamento da colite ulcerativa, em 72 pacientes, durante 9 semanas. A dose utilizada de prednisolona foi de 40 mg/dia, com desmame gradual. Observou-se equivalência dos dois tratamentos em relação ao escore endoscópico, mas em relação ao escore histopatológico, a prednisolona foi superior. Por ter baixa biodisponibilidade por via oral, a budesonida não interferiu na secreção endógena de cortisol, ao contrário da prednisolona.

Ohga, S. et al. Diamond-Blackfan anemia in Japan: clinical outcomes of prednisolone therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Hematology*, v. 79, p. 22-30, 2004.

Igarashi, S. et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 protocol. *Journal of the American Society of Clinical Oncology*, v. 23, p. 6489-6498, 2005.

Bernard, T. et al. Mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, v. 15, p. 481-485, 1994.

Keldsen, N. et al. Multiple myeloma treated with mitoxantrone in combination with vincristine and prednisolone (NOP regimen) versus melphalan and prednisolone: a phase III study. *Nordic Myeloma Study Group (NMSG). European Journal of Hematology*, v. 51, p. 80-85, 1993.

Ohmine, K. et al. Low-dose prednisolone therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rinsho Ketsueki. The Japanese journal of Clinical Hematology*, v. 41, p. 8-11, 2000.

Kirwan, J.R. et al. A randomised placebo controlled 12 week trial of budesonide and prednisolone in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 63, p. 688-695, 2004.

Wallace, C.A. et al. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, v. 64, p. 2012-2021, 2012.

Dembla, G. et al. Oral versus intravenous steroids in acute exacerbation of asthma--randomized controlled study. *The Journal of the Association of Physicians of India*, v. 59, p. 621-623, 2011.

Hissaria, P. et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 118, p.128-133, 2006.

Kirtsreesakul, V. et al. Clinical efficacy of a short course of systemic steroids in nasal polyposis. *Rhinology*, v. 49, p. 525-532, 2011.

Bilaceroglu, S. et al. Prednisolone: a beneficial and safe adjunct to antituberculosis treatment? A randomized controlled trial. *The international journal of tuberculosis and lung disease. The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, v. 3, p. 47-54, 1999.

Eule, H. et al. Corticosteroid therapy of intrathoracic sarcoidosis stages I and II--results of a controlled clinical trial. *Zeitschrift fur Erkrankungen der Atmungsorgane* 149, 142-147, 1977.

Meacock, W.R. et al. Steroid prophylaxis in eyes with uveitis undergoing phacoemulsification. *The British Journal of Ophthalmology*, v. 88, p. 1122-1124, 2004.

Bagga, A. et al. Prolonged versus standard prednisolone therapy for initial episode of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*, v. 13, p. 824-827, 1999.

Lofberg, R. et al. Oral budesonide versus prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, v. 110, p. 1713-1718, 1996.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A prednisolona é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal quando administrada oralmente. A ligação da prednisolona às proteínas plasmáticas é de 70 a 90% e sua meia-vida é de 2 a 4 horas. A metabolização é hepática e é excretada na urina como conjugados de sulfato e glicuronídeos.

A prednisolona é um análogo sintético adrenocorticoesteroide; é um esteroide sob a forma de álcool livre ou esterificado, com propriedades predominantes dos glicocorticoides. Pode reproduzir alguns efeitos dos glicocorticoides endógenos, mas após a administração de altas doses terapêuticas podem surgir efeitos que necessariamente não se assemelham aos dos hormônios adrenocorticais.

A prednisolona pode causar alguns efeitos metabólicos baseados em sua propriedade glicocorticoide: estímulo da gliconeogênese; aumento do depósito de glicogênio no fígado; inibição da utilização da glicose; diminuição da tolerância a carboidratos; atividade anti-insulínica; aumento do catabolismo proteico; aumento da lipólise; estímulo da síntese e armazenamento de gordura; aumento da taxa de filtração glomerular (aumento na excreção urinária de urato sem alteração na excreção de creatinina); excreção aumentada de cálcio.

A produção de eosinófilos e linfócitos é diminuída e há estímulo da eritropoiese e da produção de leucócitos polimorfonucleares. Há inibição dos processos inflamatórios (edema, deposição de fibrina, dilatação capilar, migração de leucócitos e fagocitose), e de estágios tardios da cicatrização (proliferação capilar, deposição de colágeno e cicatrização).

Com o uso de prednisolona, a corticotrofina tem a sua produção inibida e isso leva à supressão da produção de corticosteroides andrógenos. Pode haver alguma atividade mineralocorticoide, ocorrendo estímulo da perda de potássio intracelular e entrada de sódio nas células. Esse efeito é evidente nos rins, e pode levar ao aumento da retenção de sódio e à hipertensão.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes alérgicos à prednisolona ou a qualquer outro componente da fórmula; e para pacientes com infecções fúngicas sistêmicas ou infecções não controladas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes sob terapia com corticosteroides submetidos a situações incomuns de estresse (trauma, cirurgia, etc.), recomenda-se que a dosagem de corticosteroides seja aumentada rapidamente, antes, durante e após a situação estressante.

Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o tratamento.

Durante o uso de corticosteroides pode haver diminuição da resistência e dificuldade na localização de infecções.

O uso prolongado de corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão dos nervos ópticos e pode aumentar a ocorrência de infecções secundárias oculares devido a fungos e víruses.

Doses médias e elevadas de hidrocortisona e cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sódio e água e aumento da excreção de potássio. Esses efeitos ocorrem menos frequentemente com os derivados sintéticos, a não ser quando utilizados em altas doses.

Altas doses de corticosteroides, bem como doses habituais, podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e aumento da excreção de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio. Considerar a possibilidade de dieta hipossódica e suplementação de potássio, quando os corticosteroides forem utilizados.

Quando em terapia com corticosteroides, os pacientes não devem ser vacinados contra varíola. Outras imunizações não devem ser feitas em pacientes sob corticoterapia, especialmente em altas doses, devido aos possíveis riscos de complicações neurológicas e a ausência de resposta imune.

Crianças e adultos sob terapia imunossupressora são mais sensíveis a infecções do que indivíduos saudáveis. Varicela e sarampo, por exemplo, podem ter um curso mais grave e até fatal em crianças e adultos não-imunes sob corticoterapia. Em crianças e adultos que não tiveram infecções causadas por esses agentes, deve-se ter o cuidado especial de evitar a exposição aos mesmos. Desconhece-se como a dose, via e duração de administração de corticosteroides podem afetar o risco de desenvolvimento de infecção disseminada. A contribuição da causa da doença e/ou tratamento prévio com corticosteroides a este risco também é desconhecida. Se o paciente for exposto à varicela, pode ser indicada a profilaxia com imunoglobulina específica para varicela. Se o paciente for exposto ao sarampo, pode ser indicada a profilaxia com *pool* de imunoglobulinas intramuscular. Caso ocorra o desenvolvimento da varicela, deve-se considerar o tratamento com agentes antivirais.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

O uso de prednisolona em tuberculose ativa deve ser restrito a casos de tuberculose fulminante ou disseminada, nas quais o corticosteroide é usado para o controle da doença associado a um regime antituberculoso apropriado.

Quando os corticosteroides forem indicados a pacientes com tuberculose latente ou com reatividade à tuberculina é necessária rigorosa observação, pois pode haver reativação da doença. Durante corticoterapia prolongada, estes pacientes devem receber quimioprofilaxia.

Lactação: a prednisolona é excretada no leite materno em baixos níveis (menos de 1% da dose administrada). Medidas de cautela devem ser tomadas quando a prednisolona é administrada a lactantes.

Recém-nascidos e crianças de mães que receberam doses altas de corticosteroides, durante a gravidez, devem ser observados quanto a sinais de hipoadrenalismo.

As crianças que utilizam esteroides, em longo prazo, devem ser cuidadosamente observadas em relação ao aparecimento de reações adversas graves potenciais, como: obesidade, retardo no crescimento, osteoporose (diminuição da densidade óssea) e supressão adrenal.

Há risco de insuficiência adrenal em função de retirada súbita do fármaco após terapia prolongada, podendo ser evitada mediante redução gradativa da dose.

Em casos de insuficiência adrenocortical induzida por prednisolona, pode-se minimizar o quadro por redução gradual da dosagem. Devido à possibilidade de persistência desse quadro após a interrupção do tratamento por algum tempo, pode ser necessário reiniciar a corticoterapia em situações de estresse. Como a secreção de mineralocorticoide pode estar reduzida, deve-se administrar concomitantemente sais ou mineralocorticoides.

Nos pacientes com insuficiência hepática, pode ser necessária uma redução da dose. No tratamento de doenças hepáticas crônicas ativas com prednisolona, as principais reações adversas, como: fratura vertebral, hiperglicemia, diabetes, hipertensão, catarata e síndrome de Cushing, ocorreram em cerca de 30% dos pacientes.

Em pacientes portadores de hipotireoidismo ou com cirrose, existe aumento do efeito do corticosteroide.

Pacientes portadores de herpes simples ocular devem utilizar corticosteroides com cautela pois pode haver possível perfuração de córnea.

A menor dose possível de corticosteroide deve ser utilizada a fim de se controlar as condições sob tratamento. Quando a redução da dosagem for possível, esta deve ser feita gradualmente.

Podem aparecer distúrbios psíquicos quando do uso de corticosteroides, variando desde euforia, insônia, alteração do humor, alteração de personalidade, depressão grave até manifestações de psicose ou instabilidade emocional. Tendências psicóticas preexistentes podem ser agravadas pelos corticosteroides.

Em hipoprotrombinemia, o ácido acetilsalicílico deve ser utilizado com cautela quando associado à corticoterapia.

Deve haver cuidado na utilização de esteroides em casos de colite ulcerativa não-específica, caso haja possibilidade de perfuração iminente (já que há risco de perfuração gastrointestinal), abscesso ou outras infecções piogênicas; diverticulite; anastomoses de intestino; úlcera péptica ativa ou latente; insuficiência renal; hipertensão; osteoporose (diminuição da densidade óssea) e *miastenia gravis*.

O crescimento e desenvolvimento de crianças sob corticoterapia prolongada devem ser observados cuidadosamente.

Embora estudos clínicos controlados tenham demonstrado a efetividade dos corticosteroides em aumentar a rapidez da resolução do problema das exacerbações agudas da esclerose múltipla, eles não demonstraram que os corticosteroides afetam o resultado final do histórico natural da doença. Os estudos mostram que doses relativamente maiores de corticosteroides são necessárias para alcançar um efeito significativo.

Pressão arterial, peso corporal, dados rotineiros de laboratório, incluindo glicose pós-prandial de 2 horas e potássio sérico, raio-x de tórax e partes superiores devem ser obtidos a intervalos regulares.

Como estudos adequados de reprodução humana não foram feitos com corticosteroides, o uso de prednisolona na gravidez, lactação ou em mulheres com potencial de engravidar, requer que os possíveis benefícios da droga justifiquem o risco potencial para a mãe, embrião ou feto.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Interação Medicamento-Medicamento:

- Severidade maior:

Efeito da interação: risco de ulceração gastrointestinal ou hemorragia pode ser aumentado quando estas substâncias são utilizadas concomitantemente com glicocorticoides, entretanto o uso concomitante de anti-inflamatórios não-esteroidais no tratamento de artrite deve promover benefício terapêutico aditivo e permitir redução de dosagem de glicocorticoide.

Medicamento: Álcool ou drogas anti-inflamatórias não-esteroidais

- Severidade moderada:

Efeito da interação: o uso concomitante a longo prazo com glicocorticoides pode aumentar a pressão intraocular.

Medicamento: anticolinérgicos, especialmente atropina e compostos relacionados.

Efeito da interação: os efeitos dos derivados cumarínicos ou da indandiona geralmente diminuem (mas podem aumentar em alguns pacientes), quando estes medicamentos são utilizados concomitantemente com glicocorticoides. Ajustes de dose baseados na determinação do tempo de protrombina podem ser necessários durante e após a terapia com glicocorticoide.

O potencial de ocorrência de ulceração gastrointestinal ou hemorragia durante terapia com glicocorticoide e os efeitos dos glicocorticoides na integridade vascular, podem apresentar-se aumentados em pacientes que recebem terapia com anticoagulante ou trombolítico.

Medicamento: anticoagulantes, derivados cumarínicos ou indandionas, heparina, estreptoquinase ou uroquinase.

Efeito da interação: os glicocorticoides podem aumentar as concentrações de glicose no sangue. Ajuste de dose de um ou ambos agentes pode ser necessário quando a terapia com glicocorticoide é descontinuada.

Medicamento: agentes antidiabéticos, sulfonilureia ou insulina.

Efeito da interação: alterações na condição da tireoide do paciente podem ocorrer como um resultado de administração, alteração na dosagem ou descontinuação de hormônios da tireoide ou agentes antitireoidianos, podendo necessitar de ajuste de dosagem de corticosteroide, uma vez que a depuração metabólica de corticosteroides diminui em pacientes com hipotireoidismo e aumenta em pacientes com hipertireoidismo. Os ajustes de dose devem ser baseados em resultados de testes de função da tireoide.

Medicamento: agentes antitireoidianos ou hormônios da tireoide.

Efeito da interação: estrogênios podem alterar o metabolismo, levando à diminuição da depuração, aumentando a meia-vida de eliminação e aumentando os efeitos terapêuticos e toxicidade dos glicocorticoides. O ajuste de dose dos glicocorticoides pode ser requerido durante e após o uso concomitante.

Medicamento: Estrogênios ou contraceptivos orais contendo estrogênios.

Efeito da interação: o uso concomitante de glicocorticoides pode aumentar a possibilidade de arritmias ou toxicidade digital associada com hipocalcemia.

Medicamento: glicosídeos digitálicos.

Efeito da interação: efeitos de natriuréticos e diuréticos podem diminuir as ações de retenção de sódio e fluidos de corticosteroides e vice-versa.

O uso concomitante de diuréticos depletors de potássio com corticosteroides pode resultar em hipocalcemia. A monitoração da concentração de potássio sérico e função cardíaca é recomendada.

Efeito de diuréticos no potássio excessivo e/ou corticosteroide nas concentrações de potássio sérico pode ser diminuído durante uso concomitante.

A monitoração das concentrações de potássio sérico é recomendada.

Medicamento: diuréticos

Efeito da interação: inibição do crescimento em resposta ao somatrem ou somatropina pode ocorrer com uso terapêutico crônico de doses diárias (por m² de superfície corporal) que excedam 2,5 – 3,75 mg de prednisolona oral ou 1,25 - 1,88 mg de prednisolona parenteral.

É recomendado que estas doses não sejam excedidas durante a terapia com somatrem ou somatropina. Se doses maiores forem necessárias, a administração de somatrem ou somatropina deve ser postergada.

Medicamento: somatropina.

Efeito da interação: drogas que induzem a atividade das enzimas metabólicas hepáticas da fração microsossomal podem aumentar o metabolismo da prednisolona, requerendo, em terapias concomitantes, o aumento da dosagem de prednisolona.

Medicamento: barbituratos e drogas indutoras enzimáticas.

- **Severidade menor:**

Efeito da interação: glicocorticoides, especialmente prednisolona, podem aumentar o metabolismo hepático e/ou excreção de isoniazida, levando à diminuição das concentrações plasmáticas e eficácia da isoniazida, especialmente em pacientes que sofrem acetilação rápida. O ajuste de dose de isoniazida pode ser necessário durante e após o uso concomitante.

Medicamento: isoniazida

Interação Medicamento - Exame laboratorial:

- **Severidade menor:**

Efeito da interação: a prednisolona pode resultar em falso aumento dos níveis de digoxina.

Medicamento: digoxina

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O fosfato sódico de prednisolona solução deve ser conservado em temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Aspectos físicos: frasco de plástico âmbar contendo 60 mL ou 100mL ou 120 mL + copo dosador

Características organolépticas: solução incolor à levemente amarelada, límpida, odor característico.

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

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

ATENÇÃO: utilizar o copo medidor que acompanha o produto. Este copo está graduado de mL em mL. Em caso de dúvida consulte seu médico (1 mL de solução equivale a 3 mg prednisolona. Cada mg de prednisolona equivale a 1,34 mg de fosfato sódico de prednisolona).

A dosagem inicial de fosfato sódico de prednisolona solução oral pode variar de 5 a 60 mg por dia, dependendo da doença específica que está sendo tratada. As doses de fosfato sódico de prednisolona solução oral requeridas são variáveis e devem ser individualizadas de acordo com a doença em tratamento e a resposta do paciente. Para bebês e crianças, a dosagem recomendada deve ser controlada pela resposta clínica e não pela adesão estrita ao valor indicado pelos fatores idade e peso corporal. Iniciar a terapia com a menor dose da posologia em idosos.

A dosagem deve ser reduzida ou descontinuada gradualmente quando a droga for administrada por mais do que alguns dias.

Crianças: A dose pediátrica inicial pode variar de 0,14 a 2 mg/kg de peso por dia, ou de 4 a 60 mg por metro quadrado de superfície corporal por dia, administrados de 3 a 4 vezes por dia. Posologias para recém-nascidos e crianças devem ser orientadas segundo as mesmas considerações feitas para adultos, ao invés de se adotar rigidez estrita aos índices para idade ou peso corporal. Na Síndrome Nefrótica utiliza-se 60mg/m²/dia em 3 vezes ao dia por 4 semanas, seguidas de 40mg/m² em dias alternados, por 4 semanas.

Em situações de menor gravidade, doses mais baixas, geralmente, são suficientes, enquanto que para alguns pacientes, altas doses iniciais podem ser necessárias. A dose inicial deve ser mantida ou ajustada até que a resposta satisfatória seja notada. Depois disso deve-se determinar a dose de manutenção por pequenos decréscimos da dose inicial a intervalos de tempo determinados, até que se alcance a dose mais baixa para se obter uma resposta clínica adequada. Deve-se ter em mente que é necessária uma constante observação em relação à dosagem de fosfato sódico de prednisolona solução oral. Se por um período razoável de tempo não ocorrer resposta clínica satisfatória, o tratamento com fosfato sódico de prednisolona solução oral deve ser interrompido e o paciente transferido para outra terapia apropriada.

Incluem-se as situações nas quais pode ser necessário ajuste na dose: mudança no estado clínico secundário por remissão ou exacerbação no processo da doença, a suscetibilidade individual do paciente à droga e o efeito da exposição do paciente a situações estressantes não diretamente relacionadas à doença em tratamento; se for necessário que o tratamento seja interrompido, é recomendado que a retirada seja gradual e nunca abrupta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de fosfato sódico de prednisolona solução oral têm sido do mesmo tipo das relatadas para outros corticosteroides e normalmente podem ser revertidas ou minimizadas com a redução da dose, sendo isto preferível à interrupção do tratamento com o fármaco.

Ocorrem efeitos tóxicos com todas as preparações de corticosteroides e sua incidência eleva-se se a dose aumenta muito acima de 8 mg/dia de prednisolona ou seu equivalente.

• Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10):

Gastrintestinais: Aumento do apetite; indigestão; úlcera péptica (ulceração do estômago e/ou duodeno) com possível perfuração e hemorragia; pancreatite e esofagite ulcerativa.

Neurológicas: Nervosismo, fadiga e insônia.

Dermatológicas: Reações alérgicas locais.

Oftálmicas: Catarata; glaucoma e exoftalmia. O estabelecimento de infecções secundárias por fungos ou vírus dos olhos pode também ser intensificado.

Endócrinas: Redução da tolerância aos carboidratos (pré-diabetes), manifestação de diabetes *mellitus* latente e aumento das necessidades de insulina ou hipoglicemiantes orais em diabéticos. O tratamento com doses elevadas de corticosteroides pode induzir o aumento acentuado dos triglicérides no sangue, com plasma leitoso.

• Reações incomuns (> 1/1.000 e ≤ 1/100):

Dermatológicas: Retardo da cicatrização, atrofia cutânea; petéquias e equimoses; eritema/rubor facial; sudorese excessiva; supressão a reações de alguns testes cutâneos; urticária, edema angioneurótico (edema nos olhos e lábios) e dermatite alérgica. Facilidade em ter hematoma, acne na face, peito e costas e estrias avermelhadas nas coxas, nádegas e ombros.

Neurológicas: Convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), usualmente após tratamento; cefaleia; vertigem; atividade motora aumentada, alterações isquêmicas de nervos, alterações no eletroencefalograma e crises.

Psiquiátricas: Euforia, depressão grave com manifestações psicóticas, alterações da personalidade, hiperirritabilidade e alterações do humor.

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº.expediente	Assunto	Data do expediente	Nº.expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/09/2020	3213123/20-2	10459 – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Composição.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores
04/12/2020	4287828/20-4	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Apresentações. - Cuidados de Armazenamento do Medicamento (Aspectos Físicos). - Reações adversas.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 100mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores

27/07/22	4461525/22-8	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/09/21 (Laboratório Globo S.A) 28/09/21 (Cimed Indústria S.A)	3617101/21-1 (Laboratório Globo S.A) 3828175/21-0 (Cimed Indústria S.A)	AFE – Alteração – medicamentos e insumos farmacêuticos – Indústria – Razão social	07/10/21 (Laboratório Globo S.A) 25/11/21 (Cimed Indústria S.A)	- Harmonização do texto de bula conforme bula do medicamento de referencia. - Dizeres legais.	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 100mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores
13/09/2022	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	08/12/2021	5002124/21-9	11862 - RDC 73/2016 - GENÉRICO - Mudanças nos limites de especificação fora de limites aprovados anteriormente	22/08/2022	- Apresentações - Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	3mg/mL: - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 60mL + copo dosador - Cartucho com 1 frasco plástico âmbar 120mL + copo dosador - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 60mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 120mL + 50 copos dosadores - Caixa com 50 frascos plásticos âmbar 100mL + 50 copos dosadores

Longactil[®]

cloridrato de clorpromazina

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

Comprimido revestido

25 mg e 100 mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Longactil[®]

cloridrato de clorpromazina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 25 mg

Embalagens contendo 200 comprimidos revestidos de 100 mg

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 25mg contém:

cloridrato de clorpromazina..... 27,86 mg (equivalente a 25 mg de clorpromazina base).

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: amido, povidona, lactose monohidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, silicato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 100mg contém:

cloridrato de clorpromazina..... 111,44 mg (equivalente a 100mg de clorpromazina base).

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: amido, povidona, lactose monohidratada, celulose microcristalina, estearato de magnésio, silicato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado aos seguintes tratamentos:

NEUROPSIQUIATRIA: quadros psiquiátricos agudos, ou então no controle de psicoses de longa evolução.

CLÍNICA GERAL: manifestação de ansiedade e agitação, soluços incoercíveis, náuseas e vômitos e neurotoxicoses infantis; também pode ser associado aos barbitúricos no tratamento do tétano.

OBSTETRÍCIA: em analgesia obstétrica e no tratamento da eclampsia.

Longactil[®] também é indicado nos casos em que haja necessidade de uma ação neuroléptica, vagolítica, simpatolítica, sedativa ou antiemética.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os usuários atuais de antipsicóticos atípicos e típicos (inclusive clorpromazina) apresentam um risco dose-dependente semelhante de morte súbita cardíaca, de acordo com uma coorte retrospectiva de 93.300 adultos usuários de drogas antipsicóticas e 186.600 controles. O estudo incluiu pacientes com idade de 30 a 74 anos (média de 45,7 + / - 11,8 anos) com risco cardiovascular semelhante, na linha de base, e que tiveram pelo menos uma prescrição completa e 1 visita ambulatorial em cada um dos 2 anos anteriores. A morte súbita cardíaca foi definida como ocorrendo na comunidade, sendo excluídas as mortes de pacientes internados no hospital, as mortes não súbitas, as mortes por causas extrínsecas, ou causas não relacionadas às taquiarritmias ventriculares. O uso atual foi definido como o intervalo entre o momento em que a receita estava prescrita e o fim da dose oferecida no dia. Baixas e altas doses foram definidas como comparáveis a menos de 100 miligramas (mg) de clorpromazina, e as doses comparáveis a clorpromazina 300 mg ou mais, respectivamente. A taxa ajustada de morte cardíaca súbita (taxa da razão de incidência) em usuários

atuais de antipsicóticos atípicos em 79.589 pessoas-ano foi 2,26 (95% CI, 1,88-2,72, $p < 0,001$) que foi similar ao risco em usuários atuais de antipsicóticos típicos em 86.735 pessoas / ano, que foi 1,99 (95% CI, 1,68-2,34, $p < 0,001$). O risco de morte cardíaca súbita aumentou significativamente com o aumento da dose dos grupos de medicamentos antipsicóticos típicos e atípicos. No grupo em uso dos antipsicóticos típicos, o aumento na taxa de incidência passou de 1,31 (95% CI, 0,97 a 1,77) no uso de baixas doses para 2,42 (95% CI, 1,91 a 3,06) no grupo em uso de altas doses. Para limitar os efeitos confundidores dos resultados dos estudos, uma análise secundária foi realizada em uma coorte de pacientes com um score de maior propensão, os quais resultaram em um risco similar de morte súbita como análise primária desta coorte. (Ray et al, 2009). Em um editorial da revista "The New England Journal of Medicine" foi sugerido que as drogas antipsicóticas continuaram a ser utilizadas em pacientes sem clara evidência de benefício, mas em populações vulneráveis com perfil de risco cardíaco (por exemplo, pacientes idosos), este risco foi uma justificativa idade-dependente para a necessidade de administração. Tem sido também sugerido (embora não testado formalmente) que ECGs sejam realizados logo antes e após o início da terapia antipsicótica para rastrear a existência ou surgimento de prolongamentos do intervalo QT (Schneeweiss & Avorn, 2009).

A clorpromazina é um antipsicótico de baixa potência com uma incidência moderada de efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais e com uma alta incidência de sedação e efeitos cardiovasculares (Young & Koda-Kimble, 1988). Esta droga é também utilizada para tratar náuseas e vômitos secundários à quimioterapia antineoplásica (Saab & Shamseddine, 1988).

Evidências clínicas demonstram que todos os agentes neurolépticos usualmente comercializados têm equivalência terapêutica ao serem utilizadas doses adequadas (Appleton, 1980). Quando um regime flexível de dosagem é utilizado para titulação com o objetivo de escolher o agente com máximo efeito, todos os neurolépticos irão demonstrar equivalência, estatística, na população em estudo. Entretanto, em um indivíduo em particular, um agente (medicamento) pode ser efetivo enquanto que outra medicação pode não ser efetiva para este mesmo paciente. As diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como também as possíveis múltiplas etiologias de esquizofrenia nos pacientes, podem ser a explicação para a variação de resposta individual (Young & Koda-Kimble, 1988). O uso prévio de medicação neuroléptica, pode ser um importante fator influenciador da decisão na escolha da droga a ser empregada. A resposta subjetiva aos neurolépticos pode também ser utilizada na decisão de um agente específico. Uma redução nos sintomas ou resposta positiva logo em seguida da primeira dose do neuroléptico irá aumentar a adesão do paciente ao tratamento de modo melhor que se o paciente tivesse uma experiência ruim logo após a primeira dose (May, 1978). O último fator na decisão sobre qual neuroléptico utilizar, está relacionado ao seu perfil de efeito adverso. Quase todos os agentes neurolépticos possuem efeitos adversos semelhantes; entretanto, a incidência geral de uma categoria particular de efeitos adversos varia entre as diferentes medicações desta mesma classe terapêutica.

A clorpromazina é efetiva no tratamento dos casos agudos e crônicos de esquizofrenia (Clark et al, 1971; Kolivakis et al, 1974). A clorpromazina não parece ter desvantagens além das apresentadas pelos outros agentes neurolépticos, mas pode ser efetiva em alguns pacientes que são não-responsivos a alguns destes medicamentos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Longactil[®] tem como princípio ativo a clorpromazina, que possui uma ação estabilizadora no sistema nervoso central (SNC) e periférico e uma ação depressora seletiva sobre o SNC, permitindo assim, o controle dos mais variados tipos de excitação. É, portanto, de grande valor no tratamento das perturbações mentais e emocionais. **Longactil[®]** tem propriedades neurolépticas, vagolíticas, simpatolíticas, sedativas e antieméticas.

Farmacocinética

Absorção

Longactil[®] é rapidamente absorvido por via oral e a sua biodisponibilidade relativa em relação à via intramuscular é em média de 50%.

Distribuição

A clorpromazina apresenta boa difusão em todos os tecidos, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (90%). Tem meia-vida plasmática curta (algumas horas), mas a eliminação é lenta e prolongada (4 semanas ou mais). Observam-se variações individuais importantes nas concentrações plasmáticas.

Metabolismo

A clorpromazina sofre o efeito de primeira passagem no trato gastrointestinal e intensa metabolização hepática, com formação de metabólitos tanto ativos quanto inativos, com reciclagem entero-hepática.

Excreção

A excreção é feita através da urina e fezes, onde aparece principalmente sob a forma de metabólitos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo fechado.
- Em pacientes com risco de retenção urinária, ligado a problemas uretroprostáticos.
- Uso concomitante com levodopa (vide “**Interações medicamentosas**”).

Outras contraindicações de **Longactil**[®] são: comas barbitúricos e etílicos; sensibilidade às fenotiazinas; doença cardiovascular grave e depressão grave do sistema nervoso central.

Relativas

Além disso, constituem-se em contraindicações relativas do **Longactil**[®] o uso concomitante com álcool, lítio e sultoprida (vide “**Interações medicamentosas**”).

A relação risco-benefício deverá ser avaliada nos seguintes casos: discrasias sanguíneas; câncer da mama; distúrbios hepáticos; doença de Parkinson; distúrbios convulsivos; úlcera péptica.

Longactil[®] deverá ser administrado com cautela em pacientes idosos e/ou debilitados.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes idosos que tenham retenção urinária por problemas de próstata ou uretra.

Este medicamento é contraindicado para uso por paciente com hipersensibilidade à clorpromazina, outras fenotiazinas ou qualquer outro ingrediente de Longactil[®].

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças menores de 1 ano, devido à possível associação entre o uso de produtos contendo fenotiazina e Síndrome da Morte Súbita Infantil (SMSI).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de hipersensibilidade incluindo reação anafilática, urticária e angioedema foram relatados com o uso de **Longactil**[®]. No caso de reações alérgicas, o tratamento com **Longactil**[®] deve ser descontinuado e o tratamento sintomático apropriado iniciado (vide “**Reações Adversas**”).

Longactil[®] deve ser evitado em pacientes com disfunção hepática ou renal, doença de Parkinson, hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, feocromocitoma, miastenia gravis, ou hipertrofia prostática, ou em pacientes com histórico de glaucoma de ângulo fechado ou agranulocitose.

Sintomas agudos de abstinência, incluindo náusea, vômito, dor de cabeça, ansiedade, agitação, discinesia, distonia, distúrbio da regulação de temperatura e insônia, foram muito raramente relatados após a interrupção abrupta de altas doses de neurolépticos. Recaída pode acontecer, e foi relatado o surgimento de reações extrapiramidais. Portanto, é aconselhável a retirada gradual. Sintomas de abstinência podem ocorrer após o tratamento com qualquer dose. A descontinuação do tratamento deve ocorrer sob estreita supervisão médica.

Acidente vascular cerebral: em estudos clínicos randomizados versus placebo realizados em uma população de pacientes idosos com demência e tratados com certas drogas antipsicóticas atípicas, foi observado um

aumento de três vezes no risco de eventos cerebrovasculares. O mecanismo pelo qual ocorre este aumento de risco não é conhecido. O aumento do risco com outras drogas antipsicóticas ou com outra população de pacientes não pode ser excluído. **Longactil[®]** deve ser usado com cautela em pacientes com fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais.

Em caso de hipertermia deve-se suspender o tratamento, pois este sinal pode ser um dos elementos da Síndrome Maligna (palidez, hipertermia e distúrbios vegetativos) que tem sido descrita com o uso de neurolépticos.

Assim como com outros neurolépticos, foram relatados casos raros de prolongamento do intervalo QT com a clorpromazina.

Neurolépticos fenotiazínicos podem potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita). O prolongamento QT é exacerbado, em particular, na presença de bradicardia, hipopotassemia e prolongamento QT congênito ou adquirido (exemplo: fármacos indutores). Se a situação clínica permitir, avaliações médicas e laboratoriais devem ser realizadas para descartar possíveis fatores de risco antes do início do tratamento com um agente neuroléptico e conforme necessidade durante o tratamento (vide também “**Reações Adversas**”).

Nos primeiros dias de tratamento, principalmente em hipertensos e hipotensos, é necessário que os pacientes se deitem durante meia hora em posição horizontal, sem travesseiro, logo após a tomada do medicamento.

A vigilância clínica e, eventualmente eletroencefalográfica, deve ser reforçada em pacientes epiléticos, devido à possibilidade de diminuição do limiar epileptógeno.

Recomenda-se evitar o tratamento prolongado, quando se tratar de mulheres que possam vir a engravidar. É desaconselhável o consumo de bebidas alcoólicas durante o tratamento.

Longactil[®] também deve ser utilizado com prudência em pacientes parkinsonianos que necessitem de um tratamento neuroléptico, em geral devido à sua idade avançada (hipotensão e sedação), casos de afecção cardiovascular (hipotensão) ou de insuficiência renal e hepática (risco de superdosagem).

Em tratamentos prolongados, é recomendável controle oftalmológico e hematológico regular.

O tratamento deve ser descontinuado imediatamente e um outro medicamento antipsicótico deve ser considerado como uma alternativa nas seguintes situações:

Hepatotoxicidade grave:

Hepatotoxicidade grave, resultando em algumas mortes, foram relatadas com a utilização da clorpromazina. Os pacientes ou cuidadores devem ser orientados a relatar imediatamente sinais e sintomas como astenia, anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal ou icterícia a um médico. Investigações incluindo avaliação clínica e biológica da função hepática devem ser realizadas imediatamente (vide “**Reações Adversas**”).

Eosinofilia:

A presença de eosinofilia pode indicar uma reação alérgica a clorpromazina. Devem ser realizados um exame clínico completo e um hemograma completo repetido com contagem diferencial para confirmar a presença de eosinofilia (vide “**Reações Adversas**”).

Como agranulocitose foi relatada, é recomendado o monitoramento regular do hemograma completo. A ocorrência de infecções inexplicáveis ou febre pode ser evidência de discrasia sanguínea (vide “**Reações Adversas**”) e requer investigação hematológica imediata.

Todos os pacientes devem ser aconselhados que, se sentirem febre, dor de garganta ou qualquer outro sintoma de infecção, devem informar o médico imediatamente e fazer um hemograma completo. O tratamento deve ser interrompido se qualquer alteração de marcador (hiperleucocitose, granulocitopenia) for observada no hemograma.

Síndrome maligna neuroléptica:

É imperativo que o tratamento seja descontinuado em caso de febre inexplicada, pois pode ser um sinal de síndrome neuroléptica maligna (palidez, hipertermia, disfunção autonômica, alteração da consciência, rigidez muscular). Os sinais de disfunção autonômica, como sudorese e instabilidade da pressão arterial, podem preceder o início da hipertermia e servir como primeiros sinais de alerta. Embora a síndrome neuroléptica maligna possa ter origem idiossincrática, a desidratação e a doença cerebral orgânica são fatores predisponentes (vide “**Reações Adversas**”). A administração prolongada de qualquer fenotiazina pode

resultar em discinesia tardia, particularmente em idosos e crianças.

Tromboembolismo venoso:

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar, algumas vezes fatal, foram reportados com medicamentos antipsicóticos. Portanto, **Longactil**[®] deve ser utilizado com cautela em pacientes com fatores de riscos para tromboembolismo (vide “**Reações Adversas**”).

Hiperglicemia ou intolerância à glicose foram relatadas em pacientes tratados com **Longactil**[®]. Os pacientes com diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou com fatores de risco para desenvolvimento de diabetes que iniciaram o tratamento com **Longactil**[®] devem realizar monitoramento glicêmico apropriado durante o tratamento (vide “**Reações Adversas**”).

O monitoramento cuidadoso é necessário em pacientes com epilepsia ou histórico de convulsões, pois as fenotiazinas podem diminuir o limiar convulsivo.

Longactil[®] foi associado a reações distônicas. Portanto, deve ser usado com cautela, especialmente em crianças.

Devido ao risco de fotossensibilização, os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição direta à luz solar.

Os pacientes são fortemente aconselhados a não consumir álcool e medicamentos que contenham álcool durante o tratamento com **Longactil**[®].

As fenotiazinas podem ser aditivas ou potencializar a ação de outros depressores do SNC, como opiáceos ou outros analgésicos, barbitúricos ou outros sedativos, anestésicos gerais ou álcool.

Gravidez e lactação

O uso de **Longactil**[®] não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos potenciais.

Estudos em animais por via oral demonstraram toxicidade reprodutiva (fetotoxicidade embrionária relacionada com a dose: aumento das reabsorções e mortes fetais). Aumento da incidência de malformações foi observado em camundongos, mas apenas em doses indutoras de mortalidade materna. Existem dados inadequados em animais sobre a toxicidade reprodutiva com clorpromazina injetável.

Dados de estudos epidemiológicos disponíveis em crianças expostas no útero com **Longactil**[®] não podem excluir o risco de malformações congênitas e distúrbios do neurodesenvolvimento.

Não existem dados sobre a retenção cerebral fetal dos tratamentos neurolépticos prescritos durante a gestação. Consequentemente, o risco teratogênico, se existente, parece pequeno. Parece razoável tentar limitar a duração dos tratamentos durante a gestação. Se possível, seria desejável diminuir as doses no final da gestação.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Os seguintes efeitos adversos foram relatados (em experiência pós-comercialização) em recém-nascidos que foram expostos a fenotiazínicos durante o terceiro trimestre de gravidez:

- diversos graus de distúrbios respiratórios variando de taquipneia a angústia respiratória, bradicardia e hipotonia, sendo estes mais comuns quando outros medicamentos do tipo psicotrópicos ou antimuscarínicos forem coadministrados;
- sinais relacionados a propriedades atropínicas dos fenotiazínicos tais como íleo meconial, retardo da eliminação do mecônio, dificuldades iniciais de alimentação, distensão abdominal, taquicardia;
- distúrbios neurológicos tais como síndrome extrapiramidal incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação.

Recomenda-se que o médico realize o monitoramento e o tratamento adequado dos recém-nascidos de mães

tratadas com **Longactil**[®].

As fenotiazinas podem ser excretadas no leite, portanto, a amamentação não é recomendada durante o tratamento com **Longactil**[®].

Aconselhe as pacientes a informar seu médico sobre uma gravidez conhecida ou suspeita. Aconselhe as pacientes a evitarem engravidar durante o tratamento com este medicamento. Aconselhe as pacientes do sexo feminino com potencial reprodutivo a usar métodos anticoncepcionais eficazes.

Fertilidade

Nos seres humanos, devido à interação com os receptores de dopamina, a clorpromazina pode causar hiperprolactinemia, que pode ser associada a um comprometimento da fertilidade nas mulheres.

Populações especiais

Pacientes idosos: pacientes idosos com psicose relacionada à demência tratados com medicamentos antipsicóticos estão sob risco de morte aumentado. A análise de 17 ensaios placebo-controlados (duração modal de 10 semanas), majoritariamente em pacientes utilizando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelou um risco de morte entre 1,6 a 1,7 vezes maior em pacientes tratados com o medicamento do que em pacientes tratados com placebo.

Durante o curso de um típico ensaio controlado por 10 semanas, a taxa de morte em pacientes tratados com o medicamento foi de aproximadamente 4,5%, comparado com a taxa de aproximadamente 2,6% no grupo placebo.

Embora os casos de morte em ensaios clínicos com antipsicóticos atípicos sejam variados, a maioria das mortes parece ter ocorrido naturalmente por problemas cardiovasculares (exemplo: insuficiência cardíaca, morte súbita) ou infecciosa (exemplo: pneumonia). Estudos observacionais sugerem que, similarmente aos medicamentos antipsicóticos atípicos, o tratamento com medicamentos antipsicóticos convencionais pode aumentar a mortalidade.

Não está clara a dimensão dos achados de mortalidade aumentada em estudos observacionais quando o medicamento antipsicótico é comparado a algumas características dos pacientes.

É necessário monitoramento cuidadoso do tratamento com clorpromazina quando administrado em pacientes idosos exibindo maior suscetibilidade a hipotensão ortostática, sedação, e efeitos extrapiramidais; constipação crônica (risco de íleo paralítico); possível hipertrofia prostática.

Longactil[®] deve ser usado cuidadosamente em idosos devido a sua maior suscetibilidade à medicamentos agindo no sistema nervoso central e uma dose inicial menor é recomendada. Há um risco aumentado de Parkinsonismo induzido por medicamento em idosos após o uso prolongado.

Longactil[®] deve ser usado com cuidado em idosos, particularmente em clima muito quente ou muito frio (risco de hiper-, hipotermia).

Não se recomenda o uso de **Longactil**[®] em crianças com menos de 2 anos de idade.

Em crianças, devido ao impacto cognitivo, recomenda-se um exame clínico anual para avaliar as capacidades de aprendizagem. A dosagem será regularmente adaptada com base na condição clínica da criança. O uso em crianças menores de 6 anos deve ser feito apenas para situações excepcionais em um ambiente especializado.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Os pacientes devem ser alertados sobre sonolência, tontura e visão turva e aconselhados a não dirigir ou operar máquinas, especialmente durante os primeiros dias de tratamento, até que saibam como o **Longactil**[®] os afeta.

Atenção: Contém Lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

25 mg comprimido: Atenção: contém 35,0 mg de lactose/comprimido revestido.

100 mg comprimido: Atenção: contém 105,1 mg de lactose/comprimido revestido.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio e amarelo crepúsculo laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **ASSOCIAÇÕES CONTRAINDICADAS:**

Medicamento-medicamento:

- levodopa: antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos. Em caso de síndrome extrapiramidal induzida pelos neurolépticos, não tratar o paciente com levodopa (os receptores dopaminérgicos são bloqueados pelos neurolépticos), mas utilizar um anticolinérgico.

Nos parkinsonianos tratados pela levodopa, em caso de necessidade de tratamento por neurolépticos, não é lógico continuar a terapia com levodopa, pois isso pode agravar as alterações psicóticas e a droga não pode agir sobre os receptores bloqueados pelos neurolépticos.

Dopaminérgicos, exceto em pacientes com doença de Parkinson.

Antagonismo mútuo entre dopaminérgicos e neurolépticos. Quando o tratamento para sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos for necessário, os agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos devem ser usados de preferência à levodopa, uma vez que os neurolépticos antagonizam a ação antiparkinsoniana dos dopaminérgicos.

- **ASSOCIAÇÕES NÃO RECOMENDADAS OU QUE REQUEREM PRECAUÇÃO:**

Dopaminérgicos em pacientes com doença de Parkinson.

Os dopaminérgicos podem causar ou exacerbar distúrbios psicóticos. Se o tratamento com neurolépticos for necessário em pacientes com doença de Parkinson tratados com um dopaminérgico, este deve ser reduzido gradualmente (a descontinuação súbita de agentes dopaminérgicos expõe o paciente a um risco de “síndrome neuroléptica maligna”). Para pacientes parkinsonianos que requerem tratamento com agentes neurolépticos e dopaminérgicos, use as doses mínimas eficazes de ambos os medicamentos.

A ação de alguns medicamentos pode ser combatida por neurolépticos fenotiazínicos; estes incluem anfetamina, clonidina, adrenalina.

Há um risco aumentado de arritmias quando os antipsicóticos são usados concomitantemente com medicamentos que prolongam o intervalo QT (incluindo certos antiarrítmicos, antidepressivos e outros antipsicóticos) e medicamentos que causam desequilíbrio eletrolítico.

As ações depressoras do SNC dos neurolépticos podem ser intensificadas (aditivamente) pelo álcool, barbitúricos e outros sedativos. Pode ocorrer depressão respiratória. A vigilância prejudicada pode tornar perigoso conduzir ou utilizar máquinas. Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e medicamentos que contenham álcool.

Lítio: o uso concomitante pode aumentar o risco de neurotoxicidade. Síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia provavelmente por causa do aumento rápido da litemia.

- **ASSOCIAÇÕES DESACONSELHADAS:**

Medicamento-medicamento:

- sultoprida: risco aumentado de alterações do ritmo ventricular por adição dos efeitos eletrofisiológicos.

- **ASSOCIAÇÕES QUE NECESSITAM DE CUIDADOS:**

Medicamento-medicamento:

- antidiabéticos: em doses elevadas (100 mg/dia de clorpromazina) pode ocorrer elevação da

glicemia (diminuição da liberação de insulina). Alertar o paciente e reforçar a automonitoramento sanguínea e urinária. Eventualmente, adaptar a posologia do antidiabético durante o tratamento com neurolépticos e depois da sua interrupção.

- gastrintestinais de ação tópica que não são absorvidos: (sais, óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): pode ocorrer redução da absorção gastrointestinal dos neurolépticos fenotiazínicos. Esses medicamentos gastrintestinais não devem ser tomados ao mesmo tempo que os neurolépticos (com pelo menos 2 horas de intervalo, se possível).
- inibidores do CYP1A2: a administração de clorpromazina com inibidores CYP1A2, classificados como fortes (tal como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxibe, etintidina, zafirlucaste...) ou moderados (como metoxalen, mexiletina, contraceptivos orais, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenibe, zileutona...) conduz a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina. Com isto os pacientes podem estar sujeitos a qualquer uma das reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.

Metabolismo do citocromo P450 2D6: Algumas fenotiazinas são inibidores moderados do CYP2D6. Existe uma possível interação farmacocinética entre os inibidores do CYP2D6, como as fenotiazinas e os substratos do CYP2D6. A co-administração com amitriptilina, um substrato da CYP2D6, pode levar a um aumento nos níveis plasmáticos da amitriptilina. Os pacientes devem ser monitorados com relação a reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.

Longactil[®] deve ser evitado em pacientes tomando inibidores da monoamina oxidase nos 14 dias anteriores, e inibidores da monoamina oxidase devem ser evitados durante o uso de **Longactil[®]**.

Devido ao risco de convulsão, o uso combinado de medicamentos que diminuem o limiar convulsivo deve ser cuidadosamente avaliado.

- ASSOCIAÇÕES A SEREM CONSIDERADAS:

Medicamento-medicamento:

- anti-hipertensivos: efeito hipotensor e aumento do risco de hipotensão ortostática (efeito aditivo).
- atropina e outras substâncias atropínicas: antidepressivos imipramínicos, anti-histamínicos H₁ sedativos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida: adição dos efeitos indesejáveis atropínicos, como retenção urinária, obstipação intestinal, secura da boca.
- outros depressores do sistema nervoso central: antidepressivos sedativos, derivados morfínicos (analgésicos e antitussígenos), anti-histamínicos H₁ sedativos, barbitúricos, ansiolíticos, clonidina e compostos semelhantes, hipnóticos, metadona e talidomida: aumento da depressão central. A alteração da vigilância pode se tornar perigosa na condução de veículos e operação de máquinas.
- guanetidina: inibição do efeito anti-hipertensivo da guanetidina (inibição da penetração da droga no seu local de ação, a fibra simpática).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Longactil[®] deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

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

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

Características físicas e organolépticas

Comprimido laranja, redondo, convexo, revestido e sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O paciente deve tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

Uso em adultos: Longactil[®] tem uma grande margem de segurança, podendo a dose variar desde 25 a 1600 mg ao dia, dependendo da necessidade do paciente. Deve-se iniciar o tratamento com doses baixas, 25 a 100 mg, repetindo de 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, até atingir uma dose útil para o controle da sintomatologia no final de alguns dias (dose máxima de 2 g/dia). A maioria dos pacientes responde à dose diária de 0,5 a 1 g. Em pacientes idosos ou debilitados, doses mais baixas são geralmente suficientes para o controle dos sintomas.

Uso em crianças (acima de 2 anos): deve-se usar o mesmo esquema já citado de aumento gradativo de dose, sendo preconizada uma dose inicial de 1 mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 tomadas. O total da dose diária não deve exceder 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas.

Uso em idosos (com idade igual ou superior à 65 anos): Os pacientes idosos são altamente suscetíveis aos efeitos adversos de Longactil[®]. No tratamento da população dessa faixa etária, pode ser necessário ajustar a posologia. A dose inicial deve ser cerca de metade da dose habitual para adultos e os incrementos de dosagem devem ser graduais e revistos regularmente.

Não há estudos dos efeitos de Longactil[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Observadas as recomendações acima citadas, Longactil[®] apresenta boa tolerabilidade. Como reações adversas, o paciente pode apresentar:

Reação muito comum (> 1/10):

Distúrbios do metabolismo e nutrição: ganho de peso, às vezes, importante.

Distúrbios do sistema nervoso: sedação, sonolência, síndrome extrapiramidal, que melhora com a administração de antiparkinsonianos anticolinérgicos, efeitos atropínicos.

Síndrome extrapiramidal:

- acatisia

Efeitos anticolinérgicos como boca seca, prisão de ventre.

Distúrbios musculares: discinesias tardias que podem ser observadas, assim como para todos os neurolépticos, durante tratamentos prolongados (nestes casos os antiparkinsonianos não agem ou podem piorar o quadro).

Reação comum (>1/100 e ≤ 1/10):

Distúrbios do sistema nervoso: parkinsonismo, acinesia com ou sem hipertonía, parcialmente aliviada por agentes anticolinérgicos antiparkinsonianos.

Reação muito rara (< 0,01%):

Distúrbios do sistema imune: Lúpus eritematoso sistêmico. Em alguns casos, anticorpos antinucleares positivos podem ser observados sem evidência de doença clínica.

Distúrbios do sistema reprodutivo: priapismo e distúrbio de ejaculação.

Reações cujas frequências são desconhecidas:

Distúrbios do coração: Houve relatos de morte súbita, com possíveis causas de origem cardíaca (vide “Advertências e Precauções”), assim como casos inexplicáveis de morte súbita, em pacientes recebendo neurolépticos fenotiazínicos.

Torsade de pointes. As alterações do ECG incluem prolongamento do QT (como com outros neurolépticos), depressão do ST, alterações das ondas U e T. Arritmias cardíacas, incluindo arritmias ventriculares e arritmias atriais, bloqueio atrioventricular, taquicardia ventricular, que podem resultar em fibrilação ventricular ou

parada cardíaca, foram relatadas durante a terapia com fenotiazina neuroléptica, possivelmente relacionadas à dosagem.

Distúrbios endócrinos: hiperprolactinemia que pode resultar em galactorreia, ginecomastia, amenorreia, disfunção erétil. Distúrbio de regulação da temperatura.

Distúrbios do metabolismo e nutrição: tolerância à glicose diminuída, hiperglicemia (vide “**Advertências e Precauções**”), hipertrigliceridemia, hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Distúrbios do sistema nervoso: efeitos atropínicos (retenção urinária), tontura, insônia, convulsões, distonia (torticolis espasmódico, crises oculogíricas, trismo, etc.), discinesia tardia, particularmente durante o tratamento de longo prazo. A discinesia tardia pode ocorrer após a retirada do neuroléptico e remitir após a reintrodução do tratamento ou se a dose for aumentada, síndrome neuroléptica maligna (vide “**Advertências e Precauções**”).

Síndrome extrapiramidal:

- acinesia
- movimentos hipercinético-hipertônicos, excitação motora
- efeitos anticolinérgicos, como íleo paralítico, risco de retenção urinária, distúrbio de acomodação.

Distúrbios gastrointestinais: colite isquêmica, obstrução intestinal, necrose gastrointestinal, colite necrosante (algumas vezes fatal), perfuração intestinal (algumas vezes fatal).

Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos: fotodermias e pigmentação da pele, reação cutânea, “rash”, reação de fotossensibilidade, distúrbio de pigmentação.

Distúrbios oculares: crises oculogíricas e depósito pigmentar no segmento anterior do olho, distúrbio de acomodação, depósitos na córnea (depósitos acastanhados no segmento anterior do olho causados pelo acúmulo do medicamento e geralmente sem efeito na visão).

Distúrbios hepato-biliares: foi observada icterícia por ocasião de tratamentos com clorpromazina, porém, a relação com o produto é questionável. Icterícia colestática e lesão hepática.

Distúrbios do sistema imunológico: Hipersensibilidade, reação anafilática, urticária, angioedema.

Distúrbios do sangue e do sistema linfático: agranulocitose, leucopenia, eosinofilia e trombocitopenia (incluindo trombocitopenia purpura). Por isso é recomendado o controle hematológico nos 3 ou 4 primeiros meses de tratamento.

Distúrbios do sistema reprodutivo: impotência, frigidez.

Distúrbios vasculares: hipotensão ortostática, pacientes idosos ou com depleção de volume são particularmente suscetíveis. Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolismo pulmonar venoso, algumas vezes fatal, e casos de trombose venosa profunda, foram reportados com medicamentos antipsicóticos (vide “**Advertências e Precauções**”).

Distúrbios musculares: discinesias precoces (torcicolo espasmódico, trismo e etc., que melhoram com a administração de antiparkinsoniano anticolinérgico).

Distúrbios psiquiátricos: estado confusional, delírio, ansiedade, humor alterado.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: depressão respiratória, congestão nasal.

Distúrbios renais e urinárias: risco de retenção urinária

Gravidez, puerpério e condições perinatais: síndrome de abstinência de medicamentos neonatal.

Investigações: aumento de peso, alteração do texto da função hepática.

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

10. SUPERDOSE

Os principais sintomas de intoxicação aguda por **Longactil**[®] são: depressão do SNC, hipotensão e sintomas extrapiramidais. Recomenda-se nestes casos lavagem gástrica precoce, evitando-se a indução do vômito; administração de antiparkinsonianos para os sintomas extrapiramidais e estimulantes respiratórios (anfetamina, caféina com benzoato de sódio), caso haja depressão respiratória.

Doses altas causam depressão do sistema nervoso central, apresentando-se como letargia, disartria, ataxia, estupor, redução da consciência ao coma, convulsões; midríase; sintomas cardiovasculares (relacionados ao risco de prolongamento do intervalo QT), como hipotensão, taquicardia ventricular e arritmia; depressão respiratória; hipotermia. Esses efeitos podem ser potencializados por outros medicamentos ou pelo álcool. A síndrome anticolinérgica pode ocorrer. Pode ocorrer síndrome parkinsoniana grave.

Em caso de superdose de **Longactil**[®], tome todas as medidas adequadas imediatamente.

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

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0298.0226

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

Registrado e Produzido por:

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP

CNPJ 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA



R_0226_07-1