



FRISIUM
(clobazam)

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimidos
10 mg e 20 mg

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação a legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

FRISIUM®

clobazam

APRESENTAÇÕES

Comprimidos 10 mg: embalagem com 20.
Comprimidos 20 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS

COMPOSIÇÃO

FRISIUM 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de clobazam.
FRISIUM 20 mg: cada comprimido contém 20 mg de clobazam.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, talco, estearato de magnésio e dióxido de silício.

1. INDICAÇÕES

Ansiolítico e sedativo.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Clobazam é um benzodiazepíncio com ação ansiolítica e anticonvulsivante.

Estudos com clobazam em pacientes hospitalizados (Sandler et al., 1977; Gisselmann et al., 1976) ou ambulatoriais (Buduba et al., 1977; Alvarado, 1976; Gisselmann et al., 1976; Nibra and Pena, 1978) demonstraram o efeito ansiolítico quando administrado por períodos de 3 semanas a 12 meses.

A escala de Hamilton para a avaliação de ansiedade e a impressão clínica global tem demonstrado melhora quando compararmos o uso do clobazam em relação ao placebo em pacientes com ansiedade.

Estudos abertos (Grand et al., 1976; Moragrega-Adame, 1976) ou mesmo comparativos (Coste-Simonin and Krantz, 1975, 1979) demonstraram que o clozabam proporcionou o alívio da ansiedade associada aos sintomas cardiovasculares.

Estudos abertos feitos com clobazam em doses diárias de 5 a 15 mg com crianças de até 15 anos que apresentavam ansiedade de causa primária ou associada à escola, hospitalização ou doenças orgânicas, demonstrou que o mesmo foi efetivo em aliviar os sintomas de ansiedade (Boulesteix et al., 1977; Grenier and Rolland, 1975).

Estudo realizado por Montenegro et al (2008) onde avaliou retrospectivamente 251 pacientes com epilepsia refratária demonstrou que o uso do clobazam foi efetivo para um melhor controle do quadro epiléptico como terapia complementar.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Frismium está indicado nos estados agudos e crônicos de ansiedade, que podem manifestar-se do seguinte modo: ansiedade, tensão, agitação, excitação, irritabilidade, insônia de origem emocional, transtornos psicovegetativos e psicossomáticos (por exemplo, no sistema cardiovascular ou no trato gastrintestinal), assim como instabilidade emocional.

A indicação em casos de transtornos psicovegetativos e psicossomáticos restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas. Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, deve ser determinado se o paciente sofre de depressões que requeiram tratamento especial ou adicional.

Frismium também é indicado para terapia complementar nos casos de epilepsia, não adequadamente controlados com o uso de anticonvulsivantes clássicos.

Farmacodinâmica

Modo de ação

Clobazam é um ansiolítico e anticonvulsivante pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos.

Frisium é o 7-cloro 1-metil 5-fenil 1H-1,5 benzodiazepina 2,4 (3H, 5H)-dione. Deste modo, não interfere no rendimento psicomotor, permitindo o desempenho das atividades normais do paciente.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, clobazam é rápido e extensivamente absorvido. A Biodisponibilidade relativa de clobazam comprimidos não foi significantemente diferente.

O tempo para atingir o pico da concentração plasmática (Tmax) é de 0,5 – 4h.

A administração de clobazam comprimidos com a alimentação, retarda a absorção em aproximadamente 1 hora, mas não afeta a extensão total da absorção. Clobazam pode ser administrado distante das refeições.

A ingestão concomitante de álcool pode aumentar a biodisponibilidade do clobazam em 50%.

Distribuição

Após uma dose única de 20 mg de clobazam, a variabilidade interindividual marcada em concentrações plasmáticas máximas (222 a 709 ng/mL) foi observada após 0,25 a 4 horas. Clobazam é lipofílico e é distribuído rapidamente pelo organismo. Baseado na população de análise farmacocinética, o volume aparente de distribuição até o estado de equilíbrio foi de aproximadamente 102L, e é independente da concentração ao longo do intervalo terapêutico. Aproximadamente 80-90% de clobazam se liga à proteína plasmática.

Clobazam acumula aproximadamente de 2-3 vezes até o estado de equilíbrio enquanto o metabólito ativo N-desmetil clobazam (N-CLB) acumula cerca de 20 vezes após a administração de clobazam duas vezes ao dia. As concentrações de estado de equilíbrio são atingidas dentro de aproximadamente duas semanas.

Metabolismo

Clobazam é rápida e extensivamente metabolizado pelo fígado. O metabolismo de clobazam ocorre primariamente por desmetilação hepática do N-desmetil clobazam (N-CLB), mediada por CYP3A4 e, em menor proporção por CYP2C19. N-CLB é um metabólito ativo e o principal metabólito circulante encontrado no plasma humano.

O metabólito ativo N-CLB sofre biotransformação no fígado formando 4-hidroxi-N-desmetil clobazam, mediada primariamente por CYP2C19.

Metabolizadores lentos de CYP2C19 apresentam uma concentração 5 vezes maior de N-CLB no plasma em comparação com potentes metabolizadores;

Clobazam é um fraco inibidor da CYP2D6. A coadministração com dextrometorfano levou a um aumento de 90% na AUC e 59% nos valores de Cmax de dextrometorfano.

Eliminação

Baseado na população de análise farmacocinética, as meias-vida de eliminação plasmática de clobazam e N-CLB foram estimadas em cerca de 36 e 79 horas, respectivamente.

Clobazam é eliminado principalmente pelo metabolismo hepático, com eliminação renal subsequente. Em um estudo de balanço de massa, aproximadamente 80% da dose administrada foi recuperada na urina e cerca de 11% nas fezes. Menos de 1% de clobazam inalterado e menos de 10% de N-CLB inalterado são excretados através dos rins.

Clobazam atravessa a barreira placentária e aparece no leite materno. Tanto no sangue fetal quanto no leite materno, podem ser alcançadas concentrações efetivas.

Idosos: em idosos, há uma tendência na redução do clearance após administração oral. A meia vida de eliminação é prolongada e o volume de distribuição aumentado. Isto pode gerar um maior acúmulo da droga quando administrada em uma base de doses múltiplas do que em pacientes jovens.

O efeito da idade no clearance e o perfil de acumulação do clobazam parecem também se aplicar ao metabólito ativo.

Pacientes com insuficiência hepática: em pacientes com doença hepática severa, o volume de distribuição do clobazam é aumentado e a meia vida de eliminação é prolongada.

Pacientes com insuficiência renal: em pacientes com insuficiência renal, as concentrações plasmáticas do clobazam são reduzidas, possivelmente devido a absorção da droga estar prejudicada. A meia vida de eliminação é em grande parte independente da função renal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao clobazam ou a qualquer componente da fórmula;
- Doença muscular progressiva crônica - miastenia grave (risco de agravamento da doença);
- Pacientes com insuficiência respiratória severa (risco de degeneração);
- Síndrome da apneia do sono (risco de degeneração);
- Pacientes com insuficiência hepática severa (risco de precipitação da encefalopatia);
- Frisium está contraindicado durante a lactação;

Benzodiazepínicos não devem ser administrados em crianças sem avaliação clara da sua necessidade. Frisium não deve ser utilizado em crianças com idade entre 6 meses e 3 anos a não ser em casos excepcionais, onde há indicações obrigatórias no tratamento anticonvulsivante.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com insuficiência respiratória severa (risco de degeneração) e pacientes com insuficiência hepática severa (risco de precipitação da encefalopatia).

Este medicamento é contraindicado para crianças de 6 meses a 3 anos de idade. Entretanto, em casos excepcionais onde há indicações obrigatórias, pode ser usado para tratamento anticonvulsivante.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Álcool: é recomendado não consumir álcool durante o tratamento com Frisium devido ao risco de aumento da sedação e de outras reações adversas (vide Interações Medicamentosas).

Amnésia: lapsos de memória para eventos que ocorram após um evento “causador da doença” (amnésia anterógrada) podem ocorrer mesmo quando os benzodiazepínicos são utilizados em uma variação de dose normal, mas especialmente quando se utilizam doses mais altas.

Dependência: os benzodiazepínicos, incluindo o clobazam, podem levar à dependência física e psicológica. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento. Entretanto, o risco está presente mesmo com a ingestão diária de clobazam durante períodos de somente algumas semanas, e se aplica não somente ao possível abuso com altas doses, mas também com a variação da dose terapêutica. O risco de dependência está aumentado em pacientes com histórico de abuso de drogas ou álcool. O benefício terapêutico deve ser avaliado contra o risco de dependência durante o uso prolongado.

Na retirada dos benzodiazepínicos, especialmente se abrupta, um fenômeno rebote ou síndrome de retirada podem ocorrer.

Fenômeno rebote: o fenômeno rebote é caracterizado pela recorrência, de forma acentuada, dos sintomas que originalmente levaram ao tratamento com clobazam (por exemplo: ansiedade, convulsões). Isto pode estar acompanhado por outras reações incluindo alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e agitação.

Síndrome da retirada: após o desenvolvimento da dependência física, a interrupção abrupta do tratamento com clobazam pode levar a sintomas de abstinência. Isto pode incluir cefaleias, distúrbios do sono, aumento dos sonhos, ansiedade extrema, tensão, agitação, confusão e excitabilidade, alteração na percepção ambiental, perda de sentimento de identidade em relação aos outros ou do seu próprio senso de realidade (despersonalização), alucinações e psicoses sintomáticas (delírio de abstinência), sensações de entorpecimento e formigamento das extremidades, dor muscular, tremor, sudorese, náusea, vômito, agudeza anormal da audição (hiperacusia), hipersensibilidade à luz, barulhos e contato físico, bem como convulsões epilépticas. A síndrome de abstinência também pode ocorrer na troca abrupta do benzodiazepínico de ação prolongada, como por exemplo Frisium, por um benzodiazepínico de ação de curta duração.

Em pacientes com histórico de dependência a drogas ou álcool, pode haver um aumento no risco de desenvolver dependência ao clobazam, assim como ocorre com outros benzodiazepínicos.

Gravidez: existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de clobazam em mulheres grávidas. Como uma medida de precaução é preferível evitar o uso de clobazam durante a gravidez. O clobazam deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco ao feto (vide Gravidez e Lactação).

Em pacientes com depressão ou ansiedade associada com depressão, Frisium deve ser apenas utilizado concomitante com tratamento adequado. O uso de benzodiazepínicos de forma isolada (como Frisium), pode precipitar o suicídio nesses pacientes.

Em pacientes com esquizofrenia ou outras doenças psicóticas, o uso de benzodiazepínicos é recomendado apenas para auxiliar, ou seja, não é recomendado para o tratamento primário

Precauções

Graves reações de pele: reações de pele graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) foram reportados com clobazam tanto em crianças como em adultos durante a experiência pós-comercialização. A maioria dos casos reportados envolveu o uso concomitante de outros medicamentos, incluindo fármacos antiepilepticos que são associados com reações de pele graves.

SSJ/NET podem ser associados com resultado fatal. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas de SSJ/NET durante as primeiras 8 semanas de tratamento. O clobazam deve ser imediatamente descontinuado quando há suspeita de SSJ/NET. Caso sinais e sintomas sugiram SSJ/NET, o uso de clobazam não deve ser reiniciado e um tratamento alternativo deve ser considerado (vide Reações Adversas).

Depressão respiratória: a administração de Frisium pode causar depressão respiratória, especialmente se administrado em altas doses. Portanto, os pacientes com insuficiência respiratória crônica ou aguda devem ter a sua função respiratória monitorada e redução da dose pode ser necessária.

Clobazam é contraindicado em pacientes com insuficiência respiratória severa (vide Contraindicações)

Fraqueza muscular: o clobazam pode causar fraqueza muscular. Portanto, em pacientes com fraqueza muscular pré-existente ou com oscilação de movimentos e no modo de andar devido a doenças da medula espinhal e do cerebelo (ataxia espinhal ou cerebelar), recomenda-se observação especial e possível redução na dose do paciente.

Clobazam é contraindicado em pacientes com miastenia grave (vide Contraindicações)

Tolerância em epilepsia: no tratamento de epilepsia com benzodiazepínicos, incluindo Frisium, deve-se considerar a possibilidade de uma diminuição na eficácia (desenvolvimento de tolerância) durante o tratamento.

Metabolizadores fracos do CYP2C19: em pacientes com deficiência na metabolização do CYP2C19, os níveis do metabólito ativo N-desmetil clobazam podem ser aumentados em comparação com os metabolizadores potentes. Ajuste de dose de clobazam pode ser necessário como, por exemplo, dose inicial baixa com cuidadosa titulação (vide Características Farmacológicas).

Frisium pode causar sedação ou efeitos adversos similares, assim como fraqueza muscular.

Gravidez e lactação

Estudos com animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade reprodutiva. Não foram encontradas quaisquer malformações congênitas em camundongos, ratos ou coelhos nos estudos com animais.

Na base de dados de segurança pós-comercialização, existem dados limitados de gravidez exposta ao clobazam. Alguns destes casos reportaram distúrbios fetais e neonatais mas, a epilepsia materna e a coadministração de medicamentos antiepilepticos foram fatores que causaram confusão.

O clobazam atravessa a placenta mas nenhum efeito na organogênese foi identificado.

Como uma medida de precaução é preferível evitar o uso de clobazam durante a gravidez. O clobazam deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco ao feto (vide Advertência e Precauções). A utilização de Frisium antes ou durante o nascimento da criança pode resultar na ocorrência de depressão respiratória (incluindo dificuldade respiratória e apneia), que pode estar associada com outros distúrbios como sinais de sedação, hipotermia, hipotonía e dificuldade de deglutição nos recém-nascidos. Além disso, pode ocorrer dependência física aos benzodiazepínicos em recém-nascidos de mães que tomaram o medicamento por longos períodos até o final da gravidez. No período após o nascimento, estes recém-nascidos podem apresentar risco de desenvolver a Síndrome de Abstinência. É recomendada monitoração adequada ao recém-nascido no período após o nascimento.

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

O clobazam é excretado no leite materno e, portanto, não deve ser utilizado durante a lactação.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência na função renal ou hepática apresentam uma resposta aumentada ao clobazam e maior suscetibilidade aos seus efeitos adversos, portanto, em tais pacientes uma redução da dose pode ser necessária. Em tratamento prolongado, as funções renal e hepática devem ser avaliadas regularmente.

Nos pacientes idosos, devido ao aumento da sensibilidade às reações adversas como sonolência, tontura, fraqueza muscular, há um aumento no risco de quedas que podem resultar em grave lesão. Uma redução da dose é recomendada (vide Posologia e Modo de Usar e Reações Adversas)

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Alguns efeitos adversos (por exemplo, sedação, fraqueza muscular) podem prejudicar a capacidade do paciente de concentração e reação, e, portanto, constituir um risco em situações nas quais estas capacidades têm uma importância especial (por exemplo, conduzir um veículo ou máquina).

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

Mutagenicidade

Clobazam não tem efeitos genotóxicos ou mutagênicos.

Carcinogenicidade

Em um estudo de carcinogenicidade, foi encontrado em ratos um aumento significativo de adenoma celular de folículo de tireoide no grupo com doses mais elevadas (100 mg/kg de peso corpóreo).

Clobazam, como outros benzodiazepínicos, acarreta na ativação da tireoide em ratos. Estas mudanças não foram observadas em investigações com outras espécies.

Teratogenicidade

Ensaios realizados em camundongos, ratos e coelhos sensíveis a talidomida com doses diárias de até 100 mg/kg de peso corpóreo não indicaram efeitos teratogênicos.

Em testes de fertilidade em camundongos com 200 mg/kg de peso corpóreo diários e em ratos com 85 mg/kg de peso corpóreo diários, não foram observados efeitos na fertilidade e na gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool

O consumo concomitante de álcool pode aumentar a biodisponibilidade do clobazam em 50% (vide Características Farmacológicas) e, portanto, levar a um aumento dos efeitos de clobazam (vide Advertências e Precauções).

Drogas depressoras do Sistema Nervoso Central

O uso concomitante de Frisium, especialmente quando utilizado em altas doses, com medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central, tais como: analgésicos narcóticos, anti-histamínicos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, alguns antidepressivos, anticonvulsivantes, anestésicos, antipsicóticos ou outros sedativos potencializa o efeito mutuamente. Deve-se tomar extremo cuidado, quando Frisium é utilizado nos casos de superdosagem com lítio ou com as substâncias acima.

Anticonvulsivantes

Nos casos em que Frisium é administrado como terapia auxiliar no tratamento da epilepsia com outros anticonvulsivantes, a dose deve ser ajustada sob estrita supervisão médica, (monitoração do EEG), uma vez que podem ocorrer interações com a medicação básica do paciente.

Nos pacientes que recebem tratamento simultâneo de ácido valpróico e Frisium, pode haver um aumento leve a moderado na concentração plasmática de ácido valpróico. No tratamento concomitante com Frisium, os níveis plasmáticos da fenitoína podem aumentar. Se possível, os níveis sanguíneos do ácido valpróico ou da fenitoína devem ser monitorados. Carbamazepina e fenitoína podem causar um aumento na conversão metabólica do clobazam para N-desmetil clobazam.

O estiripentol aumenta os níveis plasmáticos de clobazam e do seu metabólito ativo N-desmetil clobazam através da inibição de CYP3A e CYP2C19. Recomenda-se a monitorização dos níveis sanguíneos antes do início da administração de estiripentol, e então, uma vez que um novo estado de equilíbrio da concentração seja atingido (aproximadamente após 2 semanas).

Analgésicos narcóticos

O uso concomitante de Frisium com analgésicos narcóticos poderá intensificar a euforia, podendo levar ao aumento da dependência psicológica.

Relaxantes musculares

Os efeitos dos relaxantes musculares e óxido nitroso podem aumentar.

Inibidores do CYP 2C19

Potentes e moderados inibidores do CYP 2C19 podem resultar em um aumento da exposição ao N-desmetil clobazam (N-CLB), o ativo metabólito de clobazam. Ajuste de dose de clobazam pode ser necessário quando coadministrado com potentes (fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) ou moderados (omeprazol) inibidores do CYP2C19 (vide Características Farmacológicas).

Substrato CYP2D6

O clobazam é um fraco inibidor da CYP2D6 (vide Características Farmacológicas). Ajuste de doses de drogas metabolizadas pela CYP2D6 (dextrometorfano, pimozida, paroxetina, nebivolol) pode ser necessário.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Frisium deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data 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

Frisium 10 mg: comprimidos brancos, redondos, biconvexos, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central.
Frisium 20 mg: comprimidos brancos, redondos, biplanos, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada para adultos é de 20 mg/dia. Caso seja necessário, esta pode ser aumentada a critério médico.

Nos casos de tratamento de ansiedade a dose inicial usual é de 20 mg/dia. Se houver necessidade a dose pode ser aumentada para 30 mg/dia.

Tratamento da epilepsia

Assim como outros benzodiazepínicos, existe a possibilidade da diminuição da eficácia de anticonvulsivantes quando usados concomitantemente com Frisium.

- Dose em adultos e adolescentes acima de 15 anos recomenda-se iniciar com doses pequenas (5 a 15 mg/dia) aumentando-a gradualmente até um máximo de 80 mg/dia. Por outro lado, tanto o tratamento contínuo, por exemplo com 20 mg/dia, quanto o intermitente (interrupção do tratamento e prescrição novamente logo a seguir) provaram ser eficazes.

- Tratamento combinado com um ou mais anticonvulsivantes em crianças com idade entre 3 e 15 anos recomenda-se iniciar com dose de 5 mg e uma dose de manutenção de 0,3 a 1 mg/kg é geralmente suficiente

Tomar os comprimidos com líquido, por via oral.

A dose diária pode ser administrada como dose única à noite, ao deitar, ou dividida durante o dia, porém com concentração maior desta no período noturno.

A dose e duração do tratamento deve ser ajustada à resposta clínica individual de cada paciente e orientada pelo médico assistente, principalmente quando for maior que 4 semanas.

O tratamento com Frisium deve ser utilizado sempre com a menor dose possível.

O tratamento com Frisium por períodos prolongados não deve ser interrompido bruscamente. Recomenda-se a redução gradual da dose sob supervisão médica, com a finalidade de se evitar a ocorrência de sintomas de síndrome de abstinência tais como cansaço, ansiedade e insônia.

Não há estudos dos efeitos de FRISIUM administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Populações especiais

Em pacientes idosos, a dose usualmente empregada é de 10 a 15 mg/dia. Após a obtenção do efeito desejado, esta deve ser reduzida, ficando a dose de manutenção a critério médico. Estes pacientes podem apresentar resposta aumentada e alta suscetibilidade às reações adversas, portanto requerem doses iniciais baixas e aumentos graduais da dose sob cuidadosa monitorização.

Para crianças com idade entre 3 e 15 anos a dose diária de 5 a 10 mg é geralmente suficiente. Para administração de Frisium para crianças de 6 meses a 3 anos de idade, vide contraindicações.

Em pacientes com comprometimento hepático ou renal a dose deve ser reduzida.

Este medicamento não deve ser mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10)

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

Reação incomum (> 1/1.000 e ≤ 1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e ≤ 1/1.000)

Reação muito rara (≤ 1/10.000)

Distúrbios do Sistema Nervoso

Sedação, levando ao cansaço e sonolência, poderá ocorrer especialmente no início do tratamento com Frisium ou na administração de altas doses. Podem também ocorrer diminuição do tempo de reação, sonolência, paralisação das emoções, confusão, cefaleia, vertigens, fraqueza muscular, ataxia ou leve tremor nos dedos.

Especialmente em pacientes que receberam tratamento com altas doses ou em longo prazo, pode haver anormalidades reversíveis, tais como: diminuição ou indistinção da fala (distúrbios de articulação), oscilação do movimento e do modo de andar ou perda da libido.

Foram relatados casos muito raros de perturbação da consciência, algumas vezes combinada com distúrbios respiratórios, após uso prolongado de benzodiazepínicos, particularmente em pacientes idosos, que algumas vezes persiste durante algum tempo.

Amnésia anterógrada pode ocorrer mesmo quando os benzodiazepínicos são usados em doses normais, mas especialmente em doses elevadas. Efeitos amnésicos podem estar associados com atitudes inapropriadas.

Distúrbios psiquiátricos

Especialmente em idosos e crianças podem ocorrer reações paradoxais como excitação, irritabilidade, agressividade, delírio, alucinações, estado agudo de agitação, pesadelos, acessos de raiva, reações psicóticas, ansiedade, tendências suicidas, espasmos musculares frequentes, dificuldade em adormecer e em adormecer profundamente. Na ocorrência de tais reações, o tratamento com Frisium deve ser interrompido.

Uma depressão pré-existente pode ser desmascarada durante o tratamento com benzodiazepínicos.

Tolerância e dependência poderão ocorrer, especialmente durante o uso prolongado.

Distúrbios oculares

Distúrbios da visão (diplopia, nistagmo). Tais reações ocorrem particularmente com tratamento com altas doses ou em tratamento prolongado e são reversíveis.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Depressão respiratória pode ocorrer especialmente na administração de elevadas doses de Frisium. Portanto, particularmente em pacientes com insuficiência da função respiratória pré-existente (por exemplo em pacientes com asma brônquica), ou naqueles com dano cerebral pode ocorrer insuficiência respiratória ou degeneração.

Distúrbios gastrintestinais

Boca seca, constipação, diminuição do apetite, náusea.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Podem ocorrer casos muito raros de reações cutâneas, tais como: rash ou urticária.

Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólise Epidérmica Tóxica incluindo alguns casos com resultado fatal.

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Ganho de peso. Esta reação ocorre particularmente com tratamento com altas doses ou em tratamento prolongado e é reversível.

Distúrbios gerais

Queda (vide Advertências e Precauções).

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

10. SUPERDOSE

Superdosagem e intoxicação com benzodiazepínicos, incluindo clobazam, podem conduzir a depressão do Sistema Nervoso Central, associado à sonolência, confusão e apatia, possivelmente levando à ataxia, depressão respiratória, hipotensão e, raramente coma. O risco de fatalidade aumenta em casos de envenenamento combinado com outros depressores do Sistema Nervoso Central, incluindo o álcool.

Tratamento

No tratamento por intoxicação deve ser levado em consideração o possível envolvimento de múltiplos agentes.

Lavagem gástrica, reposição de fluidos intravenosos e medidas de suporte podem ser indicadas adicionalmente a monitorização da consciência, respiração, pulso e pressão sanguínea. Equipamentos para lidar nos casos de complicações como obstrução das vias aéreas ou insuficiência respiratória devem estar disponíveis.

Casos de hipotensão podem ser tratados com substitutos do plasma e, se necessário, com agentes simpatomiméticos.

A eliminação secundária de Frisium (por diurese forçada ou hemodiálise) é ineficaz.

A eficácia da administração suplementar de fisostigmina (um agente colinérgico) ou de flumazenil (um antagonista dos benzodiazepínicos) não deve ser utilizada devido à experiência existente insuficiente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

MS 1.1300.0042

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP



CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

IB050514

Atendimento ao Consumidor

0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/07/2013	0607416/13-2	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	26/07/2013	0607416/13-2	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 60/12	26/07/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5 Advertências e Precauções Interações medicamentosas / 6. Interações Medicamentosas 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
08/11/2013	0944227/13-8	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	0944227/13-8	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/11/2013	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5 Advertências e Precauções	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

08/08/2014	N/A	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	N/A	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2014	3. Quando não devo usar este medicamento? / 4. Contraindicações 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5 Advertências e Precauções 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / 9. Reações adversas	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
------------	-----	---	------------	-----	---	------------	--	--------	--