

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FRISIUM 10 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula rigida contiene 10 mg di clobazam

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio 107,75 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia.

Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia e la durata del trattamento vanno adattate caso per caso, a giudizio del medico, in base alle indicazioni, alla gravità del quadro clinico ed alla variabilità della risposta individuale.

Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose più bassa.

La dose massima non dovrebbe essere superata.

Il paziente deve essere controllato regolarmente all'inizio del trattamento per diminuire, se necessario, la dose o la frequenza dell'assunzione per prevenire l'iperdosaggio dovuto all'accumulo.

#### Adulti:

In genere si somministrano nell'adulto 2 capsule il dì, aumentando se necessario, a 3 capsule il dì.

Nelle forme particolarmente gravi la posologia giornaliera può essere aumentata a giudizio del medico.

Una volta ottenuto il miglioramento del quadro clinico la posologia può essere ridotta.

Nei soggetti anziani o debilitati spesso è sufficiente la somministrazione di 1 capsula il dì.

Se la dose giornaliera viene ripartita nell'arco della giornata, è opportuno somministrare la dose singola più elevata alla sera prima di andare a letto. Dosi giornaliere fino a 30 mg possono essere somministrate anche in dose unica alla sera.

#### Pazienti con funzione epatica e/o renale alterata

In questi pazienti possono presentarsi accentuata reattività e più elevata sensibilità nei confronti degli effetti avversi. Di conseguenza, è necessario iniziare la terapia con dosi ridotte, che potranno essere aumentate gradualmente proseguendo il trattamento che, comunque, è da effettuare sempre sotto attento controllo medico.

### Pazienti anziani

In questi pazienti si possono avere aumentata reattività e più elevata sensibilità nei confronti degli effetti avversi. Di conseguenza è necessario iniziare la terapia con dosi ridotte che potranno essere aumentate gradualmente sotto attento controllo medico.

### Ansia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. Il paziente dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato dovrebbe essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

### Insonnia

Il trattamento dovrebbe essere il più breve possibile. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale.

In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente.

Il farmaco deve essere assunto al momento di coricarsi.

Si sconsiglia la somministrazione di Frisium per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità. La dose singola per i pazienti sotto i 18 anni dipende dalla loro età, dal peso e dalle condizioni generali del paziente.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine in genere o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Miastenia grave.

Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva)

Grave insufficienza epatica.

Sindrome da apnea notturna.

Atassia spinale e cerebellare.

Controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Frisium non deve essere utilizzato nei bambini sotto i 3 anni di età.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

### Alcool

Si raccomanda ai pazienti di evitare l'assunzione di alcool durante la terapia con clobazam, per l'aumentato rischio di sedazione ed altri effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.5).

### Tolleranza

Una certa perdita di efficacia agli effetti ipnotici delle benzodiazepine può svilupparsi dopo un uso ripetuto per alcune settimane.

### Dipendenza

L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Con clobazam, come con altre benzodiazepine, nei pazienti con una storia di dipendenza da droga o alcool può presentarsi un aumento del rischio di sviluppare dipendenza.

Il rischio di dipendenza è presente anche con l'assunzione giornaliera di clobazam per un periodo di qualche settimana solamente ed è valido non solo per un possibile abuso a dosi particolarmente alte, ma anche per il dosaggio terapeutico raccomandato.

Si raccomanda fermamente di evitare periodi prolungati di trattamento ininterrotto poiché possono portare a dipendenza.

#### Sintomi da sospensione

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata dai sintomi da astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e psicosi sintomatiche o scosse epilettiche.

Altri sintomi sono: depressione, insonnia, aumento dei sogni, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, nausea, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia.

#### Insonnia ed ansia di rimbalzo

All'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Può essere accompagnata da altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando Frisium viene sospeso.

#### Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere 4.2) a seconda dell'indicazione, ma non deve superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente quando il trattamento è iniziato che esso sarà di durata limitata e spiegare precisamente come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente, poiché la brusca interruzione può portare alla comparsa di sintomi da sospensione quali agitazione, ansia ed insonnia.

Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando quindi l'ansia riguardo a tali sintomi se dovessero accadere alla sospensione del medicinale.

Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con una durata breve di azione, i sintomi da astinenza possono diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione tra una dose e l'altra, particolarmente per dosaggi elevati.

Quando si usano benzodiazepine con una lunga durata d'azione (ad es. Frisium), è importante avvisare il paziente che è sconsigliabile il cambiamento improvviso con una benzodiazepina con una durata di azione breve, poiché possono presentarsi sintomi da astinenza.

Come per le altre benzodiazepine, in caso di trattamento prolungato è opportuno valutare il beneficio terapeutico nei confronti del rischio di assuefazione e di dipendenza.

#### Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda sia che vengano utilizzate nel normale intervallo di dosaggio, ma soprattutto ad alte dosi. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco e, quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7 - 8 ore (vedere 4.8).

#### Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano accadere reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delusione, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. E' più probabile che queste reazioni compaiono nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica.

#### Ideazione suicida/tentativo di suicidio/suicidio e depressione

Alcuni studi epidemiologici suggeriscono un aumento dell'incidenza di ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio in pazienti con o senza depressione e trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, clobazam incluso. Tuttavia non è stata stabilita una relazione causale (vedere paragrafo 4.8).

#### Gravi reazioni cutanee

Durante l'esperienza di post-marketing, con clobazam sono state osservate, sia nei bambini che negli adulti, gravi reazioni cutanee che comprendono la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN). La maggior parte dei casi riportati comprendeva l'uso concomitante con altri farmaci, compresi i farmaci antiepilettici che sono associati a gravi reazioni cutanee.

SJS e TEN possono essere associate ad esito fatale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di SJS o TEN, specialmente durante le prime 8 settimane di trattamento. In caso di sospetta SJS o TEN il clobazam deve essere immediatamente interrotto. In caso di segni o sintomi che suggeriscono SJS o TEN, non si deve riprendere l'uso di questo farmaco e bisogna prendere in considerazione una terapia alternativa (vedere paragrafo 4.8).

#### Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi

L'uso concomitante di Frisium e oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi la prescrizione concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come Frisium, con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali opzioni di trattamento alternativo non sono possibili. Se si decide di prescrivere Frisium in concomitanza agli oppioidi, deve essere usata la dose efficace più bassa possibile e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla posologia nel paragrafo 4.2).

#### Uso concomitante di cannabidiolo

L'uso concomitante di clobazam con prodotti medicinali e non medicinali contenenti cannabidiolo può comportare un aumento dell'esposizione a N-desmetil clobazam, portando all'aumento dell'incidenza di sonnolenza e sedazione. Può essere necessario regolare la

posologia di clobazam. I prodotti non medicinali che contengono cannabidiolo non devono essere assunti in associazione con clobazam poiché contengono quantità non note di cannabidiolo e hanno una qualità variabile (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

I pazienti devono essere attentamente valutati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e le persone che se ne prendono cura (dove applicabile) di prestare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

### Gruppi specifici di pazienti

#### **Pazienti pediatrici**

Le benzodiazepine non devono essere somministrate ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.3).

#### **Pazienti anziani**

Negli anziani l'uso di benzodiazepine può essere associato con un aumento del rischio di cadute dovuto agli effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza e affaticamento. Le cadute possono portare a gravi lesioni e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani. Gli anziani devono assumere una dose ridotta (vedere 4.2 e 4.8).

#### **Pazienti con scarso metabolismo del CYP2C19**

È prevedibile che i livelli del metabolita attivo N-desmetilclobazam siano più alti nei pazienti con scarso metabolismo del CYP2C19 rispetto a quelli con ampio metabolismo. Può essere necessario adattare la dose di clobazam (ad esempio una dose iniziale bassa con un'attenta titolazione della dose).

**Pazienti con insufficienza respiratoria cronica:** una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche 4.3 "Controindicazioni"). Nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta è opportuno tenere sotto controllo la funzionalità respiratoria.

Clobazam è controindicato nei pazienti con grave insufficienza respiratoria (vedere paragrafo 4.3).

#### **Debolezza muscolare**

Clobazam può causare debolezza muscolare. Pertanto, nei pazienti con debolezza muscolare preesistente è richiesta una speciale osservazione e può essere necessaria una riduzione del dosaggio. Clobazam è controindicato nei pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.3).

**Pazienti con grave insufficienza epatica:** si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto Frisium come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica.

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica e renale è opportuno ridurre la posologia poiché si ha un aumento sia di reattività al clobazam sia di suscettibilità agli effetti indesiderati. In caso di trattamento prolungato è consigliabile procedere a controlli periodici della funzione epatica e renale.

Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario della malattia psicotica. Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool.

Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).

In caso di affezioni somatiche con componente psico-emotiva è opportuno che il medico indaghi sull'eventualità di una loro causa organica.

Eccipienti:

Il medicinale contiene lattosio e pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

##### **Oppioidi**

L'uso concomitante di medicinali sedativi quali le benzodiazepine, come Frisium, con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

Non consigliato

- Alcool: l'assunzione concomitante con alcool deve essere evitata. Il consumo contemporaneo di alcool può aumentare la biodisponibilità del clobazam del 50% (vedere 5.2), con conseguente aumento degli effetti dello stesso (vedere 4.4). Ciò influenza negativamente la capacità di guidare o di usare macchinari.

Fare attenzione

- Farmaci che deprimono il SNC: l'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici, ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. È necessaria particolare cautela con l'utilizzo di clobazam in caso di intossicazione con tali farmaci o con litio.

- Anticonvulsivanti: se clobazam viene utilizzato contemporaneamente ad anticonvulsivanti nella terapia dell'epilessia, il dosaggio deve essere adattato sotto attento controllo medico (monitoraggio EEG) poiché vi possono essere interazioni con la terapia anticonvulsivante.

Nei pazienti in terapia concomitante con acido valproico, si può verificare un aumento, da lieve a moderato, della concentrazione plasmatica dell'acido valproico.

I livelli plasmatici di fenitoina possono aumentare in caso di terapia concomitante con clobazam.

Si consiglia, dove ciò è possibile, di monitorare i livelli plasmatici di acido valproico o di fenitoina somministrati in concomitanza.

Carbamazepina e fenitoina possono determinare un aumento della biotrasformazione da clobazam al metabolita attivo, N-desmetilclobazam.

Stiripentolo: aumento delle concentrazioni plasmatiche del clobazam e del suo metabolita attivo N-desmetilclobazam per inibizione del suo metabolismo epatico, con rischio di sovradosaggio. Si consiglia sorveglianza clinica, dosaggio plasmatico della benzodiazepina ed eventuale adattamento della posologia;

- Analgesici narcotici

Nel caso in cui clobazam sia usato in concomitanza con degli analgesici narcotici può avvenire un aumento dell'euforia conducendo ad un aumento della dipendenza psichica.

- Miorilassanti

Può essere potenziato l'effetto di miorilassanti e del protossido d'azoto.

- Inibitori del CYP2C19

Gli inibitori forti e quelli moderati del CYP2C19 possono portare ad un aumento dell'esposizione al N-desmetilclobazam, il metabolita attivo del clobazam. Può essere necessario un adattamento della dose di clobazam quando viene somministrato con forti (per es. fluconazolo, fluvoxamina, ticlopidina) o moderati (per es. omeprazolo) inibitori del CYP2C19.

#### Cannabidiolo

Quando il cannabidiolo e il clobazam sono somministrati insieme, si presenta un'interazione farmacocinetica bidirezionale. Sulla base di uno studio in volontari sani, possono presentarsi elevati livelli (tre-quattro volte) di N-desmetilclobazam (un metabolita attivo del clobazam) quando associato a cannabidiolo, probabilmente per inibizione mediata dal CYP2C19. L'aumento dei livelli sistemici di queste sostanze attive può portare ad una intensificazione degli effetti farmacologici e ad un aumento delle reazioni avverse al farmaco. L'utilizzo concomitante di cannabidiolo e clobazam aumenta l'incidenza di sonnolenza e sedazione. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di clobazam nel caso in cui si presentino sonnolenza e sedazione quando clobazam è somministrato con cannabidiolo.

- Substrati del CYP2D6

Clobazam è un debole inibitore del CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose dei farmaci metabolizzati dal CYP2D6 (per es. destrometorfano, pimozide, paroxetina, nebivololo).

Bisogna considerare con attenzione le seguenti associazioni:

- buprenorfina: aumento del rischio di depressione respiratoria, che può essere fatale. Valutare con attenzione il rapporto rischio/beneficio di questa associazione. Informare il paziente della necessità di rispettare le dosi prescritte;
- clozapina: aumento del rischio di collasso con arresto respiratorio e/o cardiaco.

La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Il Frisium, come tutte le benzodiazepine, non deve essere somministrato durante il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

I dati derivanti dall'uso di clobazam in gravidanza sono limitati. Tuttavia, una grande quantità di dati raccolti da studi di coorte non ha dimostrato la presenza di malformazioni maggiori in seguito all'esposizione a benzodiazepine durante il primo trimestre di gravidanza, sebbene in alcuni studi caso-controllo siano stati riportati casi di labiopalatoschisi.

Clobazam non è consigliato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi.

Clobazam attraversa la placenta. Studi sugli animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono essere informate dei rischi e dei benefici derivanti dall'uso di clobazam durante la gravidanza.

Le donne in età fertile devono essere informate di contattare il proprio medico in merito all'interruzione del medicinale in caso di gravidanza o se desiderano iniziare una gravidanza. Se si continua il trattamento con clobazam, si deve usare la dose efficace più bassa possibile. Casi di riduzione del movimento fetale e variabilità della frequenza cardiaca fetale sono stati descritti dopo la somministrazione di benzodiazepine durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza.

Se clobazam è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza o durante il travaglio possono presentarsi nel neonato degli effetti come depressione respiratoria (che comprende distress respiratorio e apnea), sintomi di sedazione, ipotermia, ipotonia e difficoltà di alimentazione (sindrome del floppy infant).

Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine per un lungo periodo durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio per sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. Si raccomanda un appropriato monitoraggio dei neonati nel periodo postnatale.

Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non devono essere somministrate alle madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.3 e 5.2).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Alle dosi più elevate ed in caso di particolare sensibilità individuale, il Frisium può influenzare la capacità di reazione; ciò è da tenere presente in modo particolare in caso di contemporanea assunzione di bevande alcoliche.

La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 4.5).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono raggruppati secondo la frequenza utilizzando la seguente convenzione:

Molto comune	( $\geq 1/10$ )
Comune	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Non comune	( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
Raro	( $\geq 1/10.000, < 1/1000$ )
Molto raro	( $< 1/10.000$ )
Non nota:	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito.

##### Disturbi del sistema immunitario

Comune: edema di Quincke

Rare: reazioni anafilattiche/anafilattoidi

### Disturbi psichiatrici

Comune: irritabilità\*, aggressività\*, stati di agitazione acuta\*, depressione (può essere smascherato uno stato depressivo preesistente), tolleranza (specialmente durante l'uso prolungato - vedere paragrafo 4.4), agitazione\* Non comune: comportamento anormale, stato confusionale, ansia\*, delirio\*, incubi\*, diminuzione della libido.

Non nota: dipendenza (specialmente durante l'uso prolungato - vedere paragrafo 4.4), difficoltà nell'addormentarsi o nel dormire\*, attacchi di rabbia\*, allucinazioni\*, reazioni psicotiche\*, scarsa qualità del sonno, tendenze suicide\*.

\* Queste reazioni paradosse possono presentarsi, specialmente negli anziani e nei bambini. Nel caso si presentino queste reazioni il trattamento con Frisium deve essere interrotto.

### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza.

Comune: capogiri, sedazione, disturbi dell'attenzione, linguaggio lento/disartria/disturbi del linguaggio, disgeusia, rallentamento psico-motorio, cefalea, fine tremore delle dita e atassia.

Non comune: ottundimento delle emozioni, amnesia (che può essere associata a comportamento inappropriato), indebolimento della memoria, amnesia anterograda.

Non nota: disturbi cognitivi, perdita di coscienza (dopo un uso prolungato delle benzodiazepine e in particolare negli anziani talvolta in associazione a disordini respiratori; questi effetti a volte persistono per un considerevole periodo di tempo), nistagmo (particolarmente ad alte dosi o in trattamenti a lungo termine), instabilità nell'andatura e in altre funzioni motorie (particolarmente ad alte dosi o in trattamenti a lungo termine e sono reversibili), riduzione della vigilanza, affaticamento, vertigini.

### Patologie dell'occhio

Non comune: diplopia, (particolarmente ad alte dosi o in trattamenti a lungo termine ed è reversibile).

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non nota: depressione respiratoria, specialmente ad alte dosi. Pertanto, in particolare nei pazienti con una preesistente funzionalità respiratoria compromessa (per esempio nei pazienti con asma bronchiale) o con danni cerebrali, può presentarsi, o peggiorare, un'insufficienza respiratoria.

### Patologie cardiache

Comune: tachicardia

### Patologie gastrointestinali

Comune: vomito, nausea, dolore alla parte superiore dell'addome, stipsi e secchezza della bocca

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: prurito

Non comune: rash

Non nota: orticaria; Sindrome di Stevens-Johnson, Necrolisi Epidermica Tossica che comprendono alcuni casi con esito fatale.

#### Esami diagnostici

Non comune: aumento di peso (particolarmente ad alte dosi o in trattamenti a lungo termine ed è reversibile).

#### Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: spasmi muscolari (possono presentarsi specialmente negli anziani e nei bambini. Nel caso si presentino queste reazioni il trattamento con Frisium deve essere interrotto), debolezza muscolare

#### Patologie renali e urinarie

Comune: disturbi nella minzione

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: astenia

Comune: sudorazione

Non nota: lenta risposta agli stimoli, ipotermia

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Non comune: cadute (vedere paragrafo 4.4)

### **REAZIONI AVVERSE DELLA CLASSE delle BENZODIAZEPINE (BDZ)**

#### ***Dipendenza***

L'uso delle benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso"). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato l'abuso di benzodiazepine. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnata da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare. In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate. E' improbabile che questo si verifichi con Frisium, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 20 ore (vedere 5.2 "Proprietà farmacocinetiche").

#### ***Insomnia di rimbalzo***

All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato

della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine da minimizzare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese.

### **Depressione**

Durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine e i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani.

Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIAD (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

In caso di intossicazione, sulla base della sintomatologia, si dovranno prendere le misure necessarie per assicurare le funzioni vitali.

Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri depressivi del SNC (incluso l'alcool).

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente, o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza.

L'eliminazione secondaria di clobazam (con la diuresi forzata o l'emodialisi) è inefficace. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. L'iperdosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia.

Nei casi più gravi, i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Il "Flumazenil" può essere utile come antidoto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria farmacoterapeutica: Ansiolitici, benzodiazepine; codice A.T.C.: N05BA09**

Il clobazam è la prima 1,5-benzodiazepina impiegata in clinica.

I risultati di diversi test standard eseguiti nell'animale dimostrano che il clobazam esplica azione ansiolitica, sopprime l'aggressività spontanea ed indotta, inibisce le convulsioni provocate con mezzi chimici od elettricamente ed elimina crisi miocloniche fotoprecipitabili.

Il clobazam, rispetto alla 1,4-benzodiazepina standard (diazepam), presenta pari attività ansiolitica nel rapporto posologico 2:1, ma minore azione sedativa e miorilassante. Il clobazam infatti provoca incoordinazione motoria e manifesta attività miorilassante a dosi, a seconda dei test, diverse volte maggiori di quelle che determinano l'azione ansiolitica ed anticonvulsivante.

I dati di farmacologia clinica, dopo somministrazione unica e ripetuta, confermano che il profilo farmacodinamico del clobazam è caratterizzato dalla possibilità di mantenere, mediante l'impiego di dosi appropriate, l'azione ansiolitica senza compromettere la performance psicomotoria.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale l'assorbimento è rapido e almeno 87% della dose viene assorbito.

Dopo somministrazione di una dose singola da 20 mg è stata osservata una pronunciata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche (da 222 a 709 ng/mL) dopo 0,25 a 4 ore dalla dose. L'assunzione concomitante di alcool aumenta la biodisponibilità di clobazam del 50%.

L'emivita di eliminazione sierica del clobazam è di circa 20 ore (con una pronunciata variabilità interindividuale).

Clobazam viene metabolizzato principalmente nel fegato. I metaboliti principali ritrovabili nel plasma sono N-desmetilclobazam e 4-idrossiclobazam. Sono presenti anche quantità minori di 4-idrossi-N-desmetilclobazam. Il metabolita N-desmetilclobazam è un metabolita attivo.

Dopo somministrazione di una dose di 30 mg di clobazam, N-desmetilclobazam raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche a 24-72 ore. La sua emivita di eliminazione è di circa 50 ore (con una pronunciata variabilità interindividuale).

Il legame alle proteine plasmatiche è di 85% – 91%.

Clobazam attraversa la barriera placentare e compare nel latte materno. Si possono raggiungere concentrazioni efficaci sia nel sangue fetale sia nel latte materno.

Nei pazienti anziani, vi è una tendenza alla riduzione della clearance dopo somministrazione orale; l'emivita terminale è prolungata e il volume di distribuzione risulta aumentato. Ciò può portare ad un maggiore accumulo del farmaco, rispetto ai pazienti più giovani, se somministrato a dosaggi multipli. L'effetto dell'età sulla clearance e sul profilo di accumulo appare valido anche per il metabolita attivo.

Nei pazienti con grave insufficienza epatica, il volume di distribuzione di clobazam è aumentato e l'emivita terminale risulta prolungata.

Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di clobazam sono ridotte, probabilmente come conseguenza di un alterato assorbimento del farmaco; l'emivita terminale è in gran parte indipendente dalla funzionalità renale.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicità cronica

Nel ratto sono stati effettuati studi della durata fino a 18 mesi. Sono state somministrate dosi fino a 1000 mg/kg di peso corporeo. A dosi comprese tra 12 e 1000 mg/kg vi è stata una riduzione dose-dipendente dell'attività spontanea e, al dosaggio più elevato, sono stati rilevati riduzione dell'aumento ponderale, depressione respiratoria e ipotermia.

Nel cane sono stati effettuati studi della durata fino a 12 mesi. Inizialmente, a dosi comprese tra 2,5 e 80 mg/kg/die si sono verificati in modo dose-dipendente sedazione, sonnolenza, atassia e lieve tremore. Successivamente tali sintomi sono stati quasi interamente assenti.

Nella scimmia sono stati osservati effetti simili dose-dipendenti, in studi della durata fino a 12 mesi a dosi giornaliere comprese tra 2,5 e 20 mg/kg.

#### Mutagenesi

Clobazam non possiede alcun effetto mutageno o genotossico.

#### Cancerogenesi

In uno studio di cancerogenesi condotto nel ratto, è stato rilevato al dosaggio più elevato (100 mg/kg) un aumento significativo di adenoma delle cellule follicolari della tiroide.

Clobazam, come per altre benzodiazepine, porta ad attivazione tiroidea nel ratto. Questo effetto non è stato osservato in altri studi condotti in altre specie.

#### Teratogenesi

Studi effettuati nel topo, ratto e coniglio talidomide-sensibile con dosi giornaliere fino a 100 mg/kg non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno.

#### Compromissione della fertilità

In studi di fertilità condotti nel topo a dosi di 200 mg/kg/die e nel ratto a dosi di 85 mg/kg/die non sono stati osservati effetti sulla fertilità e sulla gravidanza.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

lattosio, amido di mais, talco, magnesio stearato.

Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido (E 171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non sono note.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister da 30 capsule.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sanofi S.r.l. – Viale L. Bodio, 37/B - Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

30 capsule rigide: AIC n. 023451014

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 12 Ottobre 1976

Data del rinnovo più recente: 6 Febbraio 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**

Aprile 2021

**11. CLASSE DI RIMBORSABILITA': C**

FRISIUM 10 mg capsule rigide

**12. CLASSE DI DISPENSAZIONE: RR1**

FRISIUM 10 mg capsule rigide

**13. PREZZI AL PUBBLICO:**

FRISIUM 10 mg capsule rigide: 9,50€