# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לרופא

**תאריך \_\_\_31.03.14\_\_\_\_\_\_**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום \_\_-21125-90-24542\_\_Frisium**

**שם בעל הרישום sanofi aventis Israel ltd**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד!**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
| **Posology and method of administration** |  | Treatment of anxiety  The usual anxiolytic dose for adults ~~and adolescents over 15 years of age~~ is 20-30 mg daily in divided doses or as a single dose given at night.  Doses up to 60mg daily have been used in the treatment of adult in-patients with severe anxiety.  **/////////////**  **Timing of doses**:  If the dose is to be spread throughout the day, it is recommended that the larger portion be taken in the evening.  **Elderly**:  Increased responsiveness and higher susceptibility to adverse effects may be present in  elderly patients and require low initial doses and gradual dose increments under careful observation.  Doses of 10-20 mg daily in anxiety may be used in the elderly, who are more sensitive to the effects of psychoactive agents. Treatment requires low initial doses and gradual dose increments under careful observation.  **~~Children~~**  ~~When prescribed for children over three years of age, dosage should not exceed half the recommended adult dose. Treatment requires low initial doses and gradual dose increments under careful observation~~.  ~~There is insufficient experience of the use of Frisium in children under three years of age to enable any dosage recommendation to be made.~~  **Patients with renal or hepatic impairment:**  Increased responsiveness and higher susceptibility to adverse effects may be present in these patients and require low initial doses and gradual dose increments under careful observation (see Section 4.4).  ~~Tablets should to be swallowed without chewing with sufficient amount of liquid (1/2 glass).~~Tablets can be administered whole, or crushed and mixed in apple sauce. The 10mg tablets can be divided into equal halves of 5mg. Clobazam can be given with or without food. |
| **Contraindications** |  | ~~Benzodiazepines must not be given to children without careful assessment of the need for their use. Frisium must not be used in children between the ages~~  ~~of 6 months and 3 years, other than in exceptional cases for anticonvulsant treatment where there is a compelling indication.~~ |
| **Special warnings and precautions for use** |  | Disinhibiting effects may be manifested in various ways. Suicide may be precipitated in patients who are depressed and aggressive behaviour towards self and others may be precipitated. Extreme caution should therefore be used in prescribing benzodiazepines in patients with personality disorders.   * **Alcohol**   It is recommended that patients abstain from drinking alcohol during treatment with clobazam (increased risk of sedation and other adverse effects) (see Section 4.5).   * **Amnesia**   Anterograde amnesia may occur ~~with~~ even if benzodiazepines are used in the normal dose range, but especially at higher dose levels.  In case of loss or bereavement psychological adjustment may be inhibited by benzodiazepines.   * **Muscle weakness**   ~~Special caution is necessary if clobazam is used in patients with~~  ~~myasthenia gravis, spinal or cerebellar ataxia or sleep apnoea. A dose~~  ~~reduction may be necessary.~~  Clobazam can cause muscle weakness. Therefore, in patients with pre-existing muscle  weakness or spinal or cerebellar ataxia or sleep apnea, special observation is required  and a dose reduction may be necessary.  Clobazam is contraindicated in patients with myasthenia gravis (see Section 4.3).  ~~Disinhibiting effects may be manifested in various ways. Suicide may be precipitated in patients who are depressed and aggressive behaviour towards~~  ~~self and others may be precipitated. Extreme caution should therefore be used~~  ~~in prescribing benzodiazepines in patients with personality disorders.~~  **/////////////**   * **Elderly patients**   In the elderly, due to the increased sensitivity to adverse reactions such as drowsiness, dizziness, muscle weakness, there is an increased risk of fall that may result in serious injury. A dose reduction is recommended (see Sections 4.2).   * **CYP2C19 poor metabolizers**   In patients who are CYP2C19 poor metabolizers, levels of the active metabolite N-desmethylclobazam are expected to be increased as compared to extensive metabolizers. Dosage adjustment of clobazam may be necessary (e.g. low starting dose with careful dose titration) (See Section 5.2).  **/////////////** |
| **Interactions with other medicinal products and other forms of interaction** |  | **/////////////**  Stiripentol increases plasma levels of clobazam and its active metabolite N-desmethylclobazam,through inhibition of CYP3A and CYP2C19. Monitoring of blood levels is recommended, prior to initiation of stiripentol, and then once new steady-state concentration has been reached, i.e. after 2 weeks approximately. Clinical monitoring is recommended and dose adjustment may be necessary.  **/////////////**  CYP 2C19 inhibitors  Strong and moderate inhibitors of CYP2C19 may result in increased exposure to Ndesmethylclobazam (N-CLB), the active metabolite of clobazam. Dosage adjustment of clobazam may be necessary when co-administered with strong (e.g., fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) or moderate (e.g. omeprazole) CYP2C19 inhibitors (See Section 5.2).  CYP 2D6 substrates  Clobazam is a weak CYP2D6 inhibitor (see Section 5.2).Dose adjustment of drugs metabolized by CYP2D6 (e.g. dextromethorphan, pimozide, paroxetine, nebivolol) may be necessary. |
| **Pregnancy and lactation** |  | Appropriate monitoring of the newborn in the postnatal period is recommended. |
| **Undesirable effects** |  | * ***Nervous system disorders***   Clobazam may cause sedation, leading to tiredness ~~fatigue~~ and sleepiness, especially at the beginning of treatment and when higher doses are used. ~~Side-effects such as~~ Slowing of reaction time, drowsiness, mumbed emotions, confusion, headaches, dizziness, ~~or dryness of the mouth, constipation~~, ~~loss of appetite, nausea~~, muscle weakness, ataxia, or a fine tremor of the fingers may occur ~~have been reported~~.  **/////////////**   * ***Psychiatric disorders***   Especially in the elderly and in children, pradoxical reactions, may occur such as restlessness, irritability, difficulty in sleeping, acute agitational states**,** anxiety, aggressiveness**,** delusion, fits of rage, nightmares, hallucinations, psychotic reactions, ~~or~~ suicidal tendencies or frequent muscle spasms. ~~may occur, especially in elderly and in children~~. In the event of such reactions, treatment with clobazam must be discontinued.  **/////////////**  As with other benzodiazepines, the therapeutic benefit must be balanced against the risk of habituation and dependence during prolonged use.   * ***Eye disorders***   Visual disorders (~~e.g., double vision~~ diplopia, nystagmus). Such reactions occur particulary with high doses or in long-term treatment, and are reversible.  **/////////////**   * ***Skin and subcutaneous tissue disorders***   Isolated cases of skin reactions, such as rashes or urticaria, have been observed.Stevens-Johnson syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis.  **/////////////**   * ***General disorders***   Fall (see Section 4.4) |

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב**.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.

**הועבר בדואר אלקטרוני בתאריך.28/10/13**

# הודעה על החמרה ( מידע בטיחות) בעלון לצרכן

**תאריך \_\_\_31.03.14\_\_\_\_\_\_**

**שם תכשיר באנגלית ומספר הרישום \_\_-21125-90-24542\_\_Frisium**

**שם בעל הרישום sanofi aventis Israel ltd**

**טופס זה מיועד לפרוט ההחמרות בלבד!**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ההחמרות המבוקשות** | | |
| **פרק בעלון** | **טקסט נוכחי** | **טקסט חדש** |
|  |  | תרופה זו אינה מיועדת בדרך כלל לילדים ~~מתחת לגיל 3.~~ |
| **לפני שימוש בתרופה** |  | **//////////////////**  ~~אין להשתמש אם~~ הנך בהריון ( ב-3 החודשים הראשונים) או חושבת שאת עשויה להיות בהריון. ~~או מיניקה~~.    **//////////////////**  בחולים מבוגרים עולה הסיכון לנפילות היכולות לגרום לפגיעה חמורה (ראה סעיף תופעות לוואי) – ייתכן והרופא ירשום לך מינון מופחת מהמקובל.  אם יהיה צורך בהתחלת טיפול בתרופה המכילה את החומר הפעיל סטיריפנטול בנוסף לפריזיום , יש צורך בבדיקות דם ראה סעיף בדיקות ומעקב.  **לפני הטיפול בתרופה** **, ספר לרופא אם:**  ~~5 אין להשתמש בתרופה מבלי להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול~~   * ~~במיוחד~~  אם הנך בהריון (שליש שני או שלישי). * יש לך בעיה בשליטה בתנועות (spinal or cerebellar ataxia). * הנך סובל מדיכאון, פחדים לא הגיוניים, מחשבות כפייתיות, * הנך סובל ממחשבות שווא או הזיות. * הנך סובל מבעיה בכליות. * פיתחת בעבר תלות בתרופה אחרת או באלכוהול. * הנך מעל גיל 65 שנים, דבר המגדיל את הסיכון להופעת תופעות לוואי. * יש לך בעיה לעכל תרופות.   **//////////////////**  במיוחד יש ליידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:  ~~8. תגובות בין תרופתיות:~~  ~~אם הנך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם גמרת זה עתה הטיפול בתרופה אחרת עליך לדווח לרופא המטפל~~ כדי למנוע סיכונים ~~או אי-יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד בשילוב של פריזיום עם התרופות הבאות:~~  תרופות לאפילפסיה (כגון פניטואין, קרבמזאפין ,חומצה ולפרואית או סטיריפנטול),  תרופות לטיפול בדיכאון (כגון מעכבי MAO או תרופות טריציקליות כגון טרזדון או מעכבי סרוטונין כגון פלובוקסמין או פארוקסטין,  תרופות פסיכיאטריות נוירולפטיות (כגון כלורפרומאזין, הלופרידול וקלוזאפין),  משככי כאבים (כגון תרופות המכילות קודאין, דיהידרוקודאין או מורפין),  תרופות לטיפול בנדודי שינה (כגון זולפידם),  תרופות להרגעה (כגון דיאזפאם או לורזפאם),  תרופות להרפיית שרירים (כגון בקלופן),  תרופות אנטיהיסטמיניות הגורמות לישנוניות (כגון כלורפנאמין, פרומתאזין או דיפנהידראמין),  ליתיום המשמש למחלת נפש הנקראת מאניה-דפרסיה,  סימטידין או אומפראזול המשמשים לטיפול בכיבים וצרבת המערכת העיכול,  טיקלופידין- תרופה מעכבת הצמתת טסיות דם,  פלוקונאזול-לטיפול בפטריות,  דקסטרומתורפאן-לטיפול בשיעול,  נביבולול- לטיפול בלחץ דם גבוה,  תרופותלטיפול בפרקינסון ~~.המשפיעות על מערכת העצבים המרכזית~~ (~~כגון: תרופות להרגעה,~~ ~~שינה, פרקינסון)~~  ~~תרופות נרקוטיות לשיכוך כאבים~~  ~~פניטואין~~  ~~חומצה ולפרואית~~  ~~תרופות להרפיית שרירים~~  ~~תרופות המעכבות את האנזים ציטוכרום P-450 כמו צימטידין, אריתרומיצין~~  תרופות המעכבות את האנזים ציטוכרום 2C19 או 2D6.  ~~ל תרופות נגד דיכאון~~  ~~תרופות היפנוטיות~~ .  ~~תרופות לעוויתות, קרבמזפין~~  ~~ליתיום~~  **//////////////////**  **שימוש בתרופה** **ומזון** **/ שתיית אלכוהול**  ניתן לקחת את התרופה עם או בלי מזון.  אין לצרוך אלכוהול במהלך השימוש בתרופה.  **הריון והנקה:**  אין להשתמש בתרופה אם הנך במהלך 3 החודשים הראשונים של ההיריון או אם הנך מניקה.  התייעצי ברופא לפני תחילת הטיפול אם הנך בהריון, מתכננת להיכנס להריון או חושבת שאת עשויה להיות בהריון וזאת היות והתרופה אינה מומלצת בהריון.  עם זאת יתכן ורופאך יחליט בכל זאת לטפל בך בתרופה זו בשליש השני והשלישי של ההיריון. או במהלך הלידה , במידה וכך קיים סיכון שייוולד תינוק עם טמפרטורת גוף נמוכה, רפיון, בעיות נשימה או בעיות האכלה.  אם התרופה נלקחת באופן קבוע בשלבים המאוחרים של ההיריון, יתכן והתינוק יסבול מסימני גמילה וידרוש השגחה צמודה.  **//////////////////**  **מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה:**  התרופה מכילה לקטוז, אם יש לך רגישות / אי סבילות לסוכרים, היוועץ ברופא לפני נטילת התרופה. |
| **כיצד תשתמש בתרופה?** |  | **//////////////////**  המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.  פריזיום ניתן בד"כ לתקופה של 2-4 שבועות ואח"כ הרופא יחליט אם להמשיך בטיפול.  המינון המקובל למבוגרים: ~~בדרך כלל הוא~~: 20-30 מ"ג ליום בשתי מנות מחולקות או כמנה אחת בלילה.  יתכן והרופא יעלה את המינון ~~ניתן להעלות את הכמות~~ עד 60 מ"ג /יום, ויתכן והרופא יוריד את המינון.  המינון המקובל לקשישים ~~לזקנים מומלץ~~ : 10-20 מ"ג/יום.  ~~ילדים בגיל 3-15 שנים : 5-10 מ"ג/יום.~~  תרופה זו אינה מיועדת בד"כ לילדים. ~~ותינוקות מתחת לגיל 3 שנים.~~  חולים הסובלים מבעיות בכבד או בכליות ייטלו ~~כמות קטנה~~ מינון נמוך של פריזיום , לפי הוראות הרופא. לאחר לא יותר מ 4 שבועות מתחילת הטיפול יקבע הרופא את המשך הטיפול .  אין ללעוס! יש לבלוע את התרופה בשלמותה עם ~~מעט~~ לפחות חצי כוס מים או מרוסקת ומעורבבת עם רסק תפוחים.  ניתן לחצות את הטבלייה לקבלת מינון של 5 מ"ג . ~~רצוי על קיבה ריקה.~~ אם התכשיר נלקח מס' פעמים ביום , יש ליטול את המנה הגדולה יותר בערב.  **בדיקות ומעקב**  אם יהיה צורך בהתחלת טיפול בתרופה המכילה את החומר הפעיל סטיריפנטול , בנוסף לפריזיום , יש צורך בביצוע בדיקות דם לפני תחילת הטיפול ובמהלכו.  **אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר:**  אם נטלת בטעות מינון גבוה מהנדרש,פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה אתך. אל תנהג היות והנך עלול להרגיש ישנוני.  **אם שכחת ליטול את התרופה:**  אם שכחת לקחת את התרופה, טול טבלייה מיד כשאתה נזכר אולם אם הגיע כמעט המועד ללקיחת הטבלייה הבאה, דלג על מנה זו. אין ליטול מנה כפולה כפיצוי על הטבלייה שנשכחה.  **//////////////////**  **אם אתה מפסיק את נטילת התרופה:**  עליך להשלים את הטיפול שהומלץ על-ידי הרופא.  גם אם חל שיפור במצב בריאותך אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם רופא  הפסקת הטיפול בתרופה תעשה באופן הדרגתי.  ~~הערה:~~ ~~לאחר מס' ימים מ~~הפסקת הטיפול בתכשיר יכולה לגרום ל ~~תתכנה תופעות של~~ חוסר שקט , חרדה, דיכאון ואף לאובדן תיאבון ולנדודי שינה. תופעות אלו נעלמות בד"כ אחרי 3-2 שבועות. |
| **תופעות לוואי** |  | **//////////////////**  **יש לפנות מיד לרופא אם מופיעים הסימנים הבאים:**  חוסר מנוחה, קשיי שינה או סיוטים; עצבנות או חרדה; מחשבות שווא, הזיות, תגובות פסיכוטיות, מחשבות אובדניות; עליה בסיכוי למעוד או ליפול, במיוחד במבוגרים; שלפוחיות או דימום בעור שמסביב לשפתיים, עיניים, פה, אף ואיברי המין; פריחה עורית מפושטת חמורה הכוללת שלפוחיות או קילוף של העור ובנוסף סימני שפעת וחום Steven-Johnson syndrome)) או הרגשה כללית רעה, חום, צמרמורת וכאבי שרירים (Toxic epidermal necrolysis).  בהופעת התופעות המוזכרות מעלה יתכן ורופאך יורה על הפסקת הטיפול.  תופעות אלו נפוצות יותר אצל קשישים וילדים.  **יש לפנות לרופא אם אחת מתופעות הלוואי המופיעות מטה מחמירה או נמשכת יותר מכמה ימים או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא הוזכרה בעלון.**  -התופעות הבאות נפוצות יותר בתחילת הטיפול, בד"כ מתמשכות זמן קצר: הרגשת ישנוניות או סחרחורת, יובש בפה, עצירות, אובדן תיאבון, בחילה, רעד באצבעות.  -תופעות לוואי נוספות הינן : כאב ראש, בעיות נשימה, אובדן זיכרון, בלבול, פריחה עורית, תסמונות עוריות המלוות בשלפוחיות והתקלפות העור, חולשת שרירים, התכווצויות שרירים, הפרעות בדיבור, בעיות בהליכה או בתנועה, תוקפנות, תגובה איטית מהרגיל, בעיות בעיניים כגון ראיה כפולה, קושי להישאר ער או דרוך, תלות בתרופה, עליה במשקל, אובדן חשק מיני, נפילות (בעיקר אצל קשישים).  בשימוש ממושך בתרופה, גדל הסיכוי לסבול מחרדה, בלבול, דכאון, אובדן תיאבון וקשיי הירדמות.  **//////////////////** |
|  |  |  |

**מצ"ב העלון, שבו מסומנות ההחמרות המבוקשות על רקע צהוב**.

שינויים שאינם בגדר החמרות סומנו (בעלון) בצבע שונה. יש לסמן רק תוכן מהותי ולא שינויים במיקום הטקסט.