

URBANIL[®]

(clobazam)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

comprimido

10 mg e 20 mg

URBANIL®

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**

URBANIL 10 mg: cada comprimido contém 10 mg de clobazam.

URBANIL 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

Estados de ansiedade aguda e crônica que podem produzir os seguintes sintomas em particular: ansiedade, tensão, inquietação, excitação, irritabilidade, distúrbios do sono por causas emocionais, distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos (por exemplo, na área cardiovascular ou gastrointestinal) e instabilidade emocional.

Em pacientes com depressão ou ansiedade associada à depressão, URBANIL deve ser utilizado apenas associado a um tratamento concomitante adequado. O uso de benzodiazepínicos (como URBANIL) isoladamente, pode precipitar o suicídio nesses pacientes.

Em pacientes com esquizofrenia ou outras doenças psicóticas, o uso de benzodiazepínicos é recomendado apenas como adjuvante, isto é, não para tratamento primário.

Antes de iniciar o tratamento dos estados de ansiedade associados com instabilidade emocional, deve ser determinado se o paciente sofre de distúrbios depressivos que requeiram um tratamento diferente ou adicional.

Nos casos de distúrbios psicovegetativos e psicossomáticos, restringe-se aos casos em que não haja causas orgânicas diagnosticada (ausência de problemas cardíacos, gastrointestinal, respiratório ou urinário). A possibilidade de uma causa orgânica deve ser investigada.

URBANIL também é indicado para terapia adjuvante nos casos de pacientes com epilepsia, não adequadamente controlados, com o uso de anticonvulsivantes em monoterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O clobazam é um benzodiazepínico com ação ansiolítica e anticonvulsivante.

Estudos com o 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 comparamos 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 clobazam 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.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brogden R, et al. Clobazam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Anxiety Drugs 1980; 20: 161-178.
2. Montenegro M et al. Efficacy of Clobazam as Add-on Therapy for Refractory Epilepsy: Experience at a US Epilepsy Center. Clin Neuropharmacol 2008; 31:333 – 338.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Modo de ação

O clobazam é um ansiolítico e anticonvulsivante pertencente ao grupo dos benzodiazepínicos.

Farmacocinética

- Absorção

Após administração oral, o clobazam é rápido e extensivamente absorvido. A biodisponibilidade relativa de clobazam comprimidos não foi significativamente diferente.

O tempo para atingir o pico da concentração plasmática ($T_{máx}$) 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. O 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. O 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 102 L, e é independente da concentração ao longo do intervalo terapêutico. Aproximadamente 80-90% de clobazam se liga à proteína plasmática.

O 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

O 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, mediado primariamente pela CYP2C19.

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

O clobazam é um fraco inibidor da CYP2D6. A coadministração com dextrometorfano levou a um aumento de 90% na AUC e 59% nos valores de $C_{máx}$ 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.

O 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.

Populações Especiais

O 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 do medicamento estar prejudicada; a meia vida de eliminação é em grande parte independente da função renal.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

- Toxicidade crônica

Foram realizados estudos em ratos por períodos de até 18 meses. Eles receberam doses diárias de até 1.000 mg/kg de peso corpóreo. Na faixa de dose de 12 a 1.000 mg/kg de peso corpóreo, houve uma redução dose-dependente na atividade espontânea e, no grupo de dose mais alta, redução do aumento de peso, diminuição respiratória e hipotermia.

Foram realizados estudos em cães durante períodos de até 12 meses. Inicialmente, no intervalo da dose diária de 2,5 a 80 mg/kg de peso corpóreo, apresentaram sedação dose-dependente, sonolência, ataxia e leve tremor. Posteriormente, esses sintomas estavam quase completamente ausentes.

Em macacos, observaram-se efeitos similares dose-dependentes nos estudos por períodos de até 12 meses no intervalo da dose diária de 2,5 a 20 mg/kg de peso corpóreo.

- 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).

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

Mutagenicidade

O clobazam não tem efeitos genotóxicos ou mutagênicos.

- Teratogenicidade

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

Em outro estudo em que clobazam (150, 450, ou 750 mg/kg/dia) foi administrado oralmente a ratas fêmeas grávidas durante o período de organogênese, mortalidade embrio-fetal e incidência de alterações esqueléticas fetais foram aumentadas em todas as doses. A dose efetiva mais baixa para desenvolvimento de toxicidade em ratos (150 mg/kg/dia) foi

associada com concentrações plasmáticas (AUC) para clobazam e desmetilclobazam menores do que as detectadas em seres humanos com a dose máxima recomendada para humanos de 80 mg/dia.

A administração oral de clobazam (10, 30 ou 75 mg/kg/dia) a coelhas grávidas durante o período de organogênese resultou numa diminuição do peso corporal fetal e aumento da incidência de malformações fetais (viscerais e esqueléticas) nas doses média e alta, e um aumento da mortalidade embrio-fetal, na dose alta. Incidências de variações fetais foram aumentadas em todas as doses. A maior dose testada foi associada com toxicidade materna severa (mortalidade). O NOAEL (Nível de Efeito Adverso Não Observado) para toxicidade embrio-fetal em coelhos (10 mg/kg/dia) foi associado com concentrações plasmáticas de clobazam e N-desmetilclobazam menores do que as detectadas em seres humanos com a dose humana máxima recomendada de 80 mg/dia.

Adicionalmente, a administração oral de clobazam (50, 350, ou 750 mg/kg/dia) a ratas durante a gravidez e lactação resultou no aumento da mortalidade embrio-fetal, com a dose alta, diminuiu a sobrevivência das crias, nas doses média e alta, e em alterações no comportamento da prole (atividade locomotora) com todas as doses. A dose efetiva mais baixa para desenvolvimento pré e pós-natal em ratos (50 mg/kg/dia) foi associada com exposições plasmáticas de clobazam e N-desmetilclobazam menores do que as detectadas em seres humanos com a dose humana máxima recomendada de 80 mg/dia.

- Prejuízo na fertilidade

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.

Em outro estudo de fertilidade em que o clobazam (50, 350, 750 mg/kg/dia) foi administrado oralmente em ratos machos e fêmeas antes e durante o acasalamento e em ratas fêmeas durante a gestação até o sexto dia, o NOAEL para fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial em ratos foi de 750 mg/kg/dia, e foi associado com concentrações plasmáticas (AUC) para o clobazam e seu maior metabólito ativo, o N-desmetilclobazam, menores do que as detectadas em seres humanos com a dose máxima recomendada de 80 mg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

URBANIL não deve ser utilizado:

- Em pacientes com hipersensibilidade ao clobazam ou a qualquer excipiente de URBANIL;
- Em pacientes com - miastenia grave (risco de agravamento da fraqueza muscular);
- Em pacientes com insuficiência respiratória grave (risco de deterioração);
- Em pacientes com síndrome da apneia do sono (risco de deterioração);
- Em pacientes com insuficiência hepática grave (risco de precipitação da encefalopatia);
- URBANIL está contraindicado durante a gravidez e lactação.

Os benzodiazepínicos não devem ser administrados em crianças sem avaliação cuidadosa de sua necessidade. URBANIL 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 grave (risco de degeneração) e pacientes com insuficiência hepática grave (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.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres durante a lactação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

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

Risco de uso concomitante de opioides e benzodiazepínicos: o uso concomitante de opioides e benzodiazepínicos, incluindo clobazam, pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e óbito. Em virtude destes riscos, reserve a prescrição concomitante de opioides e benzodiazepínicos para o uso em pacientes para os quais as opções de tratamento são inadequadas.

Se for decidido pela prescrição de clobazam concomitantemente com opioides, prescreva a menor dose eficaz com duração mínima de uso concomitante, e acompanhe o paciente de perto quanto aos sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação (vide “Interações Medicamentosas”).

Amnésia: a amnésia anterógrada pode ocorrer mesmo que os benzodiazepínicos sejam utilizados na faixa de dose normal, mas especialmente em níveis de dose mais elevados.

Dependência: na retirada dos benzodiazepínicos, especialmente se abrupta, um fenômeno rebote ou síndrome de retirada podem ocorrer:

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.

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 (por exemplo: 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 epiléticas.

A síndrome de abstinência também pode ocorrer na troca abrupta do benzodiazepínico de ação prolongada, como por exemplo URBANIL, 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 (vide “Superdose”).

Abuso e Dependência: os benzodiazepínicos, incluindo URBANIL, 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.

Gravidez: existe uma quantidade limitada de dados sobre o uso de clobazam em mulheres grávidas. O clobazam não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos. O clobazam deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco ao feto (vide “Gravidez e Lactação”).

PRECAUÇÕES

Reações graves de pele: reações de pele graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrolise Epidérmica Tóxica (NET) foram reportadas 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 antiepiléticos 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 clobazam 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.

O 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. O clobazam é contraindicado em pacientes com miastenia grave (vide “Contraindicações”).

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

Metabolizadores fracos da CYP2C19: em pacientes com deficiência na metabolização da CYP2C19, os níveis do metabólito ativo N-desmetilclobazam 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 “Farmacocinética”).

Uso concomitante de inibidores da CYP2C19: O uso concomitante de URBANIL com inibidores da CYP2C19, incluindo medicamentos contendo canabidiol, suplementos alimentares e produtos recreacionais, pode resultar em aumento na exposição ao N-desmetilclobazam (NCLB). Tais aumentos podem levar ao aumento de efeitos adversos, como sonolência e sedação. Pode ser necessário o ajuste da dose de URBANIL quando coadministrado com inibidores da CYP2C19. Os suplementos alimentares e produtos recreacionais que contêm canabidiol não devem ser tomados em combinação com URBANIL, pois contêm quantidades desconhecidas de canabidiol e possuem qualidade variável.

Suicídio: Vários estudos epidemiológicos demonstram aumento na incidência de suicídio e tentativa de suicídio em pacientes com ou sem depressão, tratados com outros benzodiazepínicos e hipnóticos. Existem dados limitados para clobazam nesses estudos. Casos de comportamento suicida foram reportados com clobazam em vigilância pós-comercialização. Todos os casos apresentam fatores de confusão (vide “Reações Adversas”).

Gravidez e lactação

- Gravidez

O clobazam não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

O clobazam deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício justificar o potencial risco ao feto (vide “Advertências e Precauções”).

Estudos com animais têm demonstrado toxicidade reprodutiva (vide “Dados de Segurança Pré-Clínicos”).

O clobazam atravessa a placenta.

Na base de dados de segurança pós-comercialização, existem dados limitados de gravidez exposta ao clobazam.

Um número elevado de dados coletados dos estudos de coorte não demonstraram evidência da ocorrência de má-formações após a exposição a benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre de gravidez. No entanto, observou-se em certos estudos epidemiológicos de caso-controles, um aumento da incidência de fissura labial e palatina com benzodiazepínicos.

Casos de redução do movimento e variabilidade da frequência cardíaca fetais, foram descritos após a administração de benzodiazepínicos durante o segundo e/ou terceiro trimestre de gestação.

A administração do clobazam durante a fase tardia da gestação ou durante o nascimento, pode resultar na ocorrência de depressão respiratória neonatal (incluindo disfunção respiratória e apneia), que pode estar associada a outros distúrbios, como sinais de sedação, hipotermia, hipotonia e dificuldades de alimentação (o que pode resultar em um baixo ganho de peso) no recém-nascido (sinais e sintomas assim chamados de "Síndrome do Bebê Chacoalhado").

Além disso, bebês nascidos de mães que utilizaram benzodiazepínicos por períodos muito longos durante os estágios finais da gravidez, podem ter desenvolvido dependência física e estar em risco de desenvolver síndrome de abstinência no período pós-natal. Neste caso, recomenda-se monitoramento apropriado do recém-nascido no período pós-natal.

Mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre os riscos e benefícios do uso de clobazam durante a gravidez.

Se a mulher planeja engravidar ou ficar grávida, avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios e se o tratamento com URBANIL deve ser descontinuado. Se o tratamento com URBANIL for continuado, utilizar a menor dose efetiva.

- Lactação

URBANIL é excretado no leite materno e, portanto, não deve ser utilizado durante a lactação (vide "Características Farmacológicas").

Populações especiais

- Pacientes com insuficiência renal ou hepática

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.

- Pacientes idosos

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.

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”).

- **Medicamentos depressores do Sistema Nervoso Central**

O uso concomitante de clobazam, 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 o clobazam é utilizado nos casos de superdosagem com lítio ou com as substâncias acima.

- **Opioides**

O uso concomitante de benzodiazepínicos, incluindo clobazam, e opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e óbito devido ao efeito depressor aditivo do Sistema Nervoso Central. Se o uso concomitante for necessário, limite a dosagem e a duração do uso concomitante de benzodiazepínicos e opioides (vide “Advertências e Precauções”).

- **Anticonvulsivantes**

Nos casos em que o clobazam é administrado como terapia auxiliar no tratamento da epilepsia, simultaneamente 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 URBANIL, pode haver um aumento leve a moderado na concentração plasmática de ácido valpróico.

No tratamento concomitante com o clobazam, os níveis plasmáticos da fenitoína podem aumentar.

Se possível, os níveis sanguíneos do ácido valpróico ou da fenitoína devem ser monitorados

A carbamazepina e a fenitoína podem causar um aumento na conversão metabólica do clobazam para N-desmetil clobazam.

O estiripentol aumenta os níveis plasmáticos de clobazam e de seu metabólito ativo N-desmetil clobazam através da inibição da 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 URBANIL 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 da CYP2C19**

Potentes e moderados inibidores da CYP2C19 podem resultar em um aumento da exposição ao N-desmetilclobazam (N-CLB), o metabólito ativo de clobazam. Ajuste de dose de clobazam pode ser necessário quando coadministrado com potentes (por exemplo medicamentos contendo canabidiol, fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) ou moderados (por exemplo omeprazol) inibidores da CYP2C19 (vide “Características Farmacológicas”).

- **Substrato da CYP2D6**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 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

URBANIL 10 mg: comprimidos brancos, redondos, biconvexos, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central e gravação “B” de um lado do sulco + gravação “GL” do outro lado do sulco.

URBANIL 20 mg: comprimidos brancos, redondos, biplanos, apresentando uma face lisa e a outra face com sulco central e gravação “BGO” em ambos os lados do 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

Posologia

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

A dose é geralmente baseada nas seguintes diretrizes:

A dose e a duração do tratamento devem ser ajustadas de acordo com a indicação, gravidade e resposta clínica individual. Devem ser devidamente levados em conta a possibilidade de interferência com o estado de alerta e o tempo de reação. O princípio fundamental é manter a dose tão baixa quanto possível.

- **Tratamento dos estados de ansiedade:**

Adultos e adolescentes acima de 15 anos de idade: a dose inicial diária é geralmente de 20 mg de clobazam. Caso seja necessário, a dose diária pode ser aumentada. Geralmente, recomenda-se que uma dose diária total de 30mg não seja excedida.

Idosos: maior capacidade de resposta e maior suscetibilidade a reações adversas podem estar presentes em pacientes idosos e requerem baixas doses iniciais e incrementos graduais de dose sob observação cuidadosa (vide “Advertências e precauções”). Uma dose diária de manutenção de 10 a 15 mg de clobazam é frequentemente suficiente.

Crianças de 3 a 15 anos de idade: maior capacidade de resposta e maior suscetibilidade a reações adversas podem estar presentes em crianças e requerem baixas doses iniciais e incrementos graduais de dose sob observação cuidadosa. Uma dose diária de 5 a 10 mg de clobazam é frequentemente suficiente. Os benzodiazepínicos não devem ser administrados a crianças sem uma avaliação cuidadosa da necessidade do uso (vide “Contraindicações”).

Ajuste secundário de dose: após a melhora dos sintomas, a dose pode ser reduzida.

Esquema das doses: se a dose for dividida ao longo do dia, recomenda-se que a porção maior seja tomada à noite.

Duração do tratamento: a duração do tratamento deve ser a menor possível. O paciente deve ser reavaliado após um período não superior a 4 semanas e regularmente a partir daí, a fim de avaliar a necessidade da continuação do tratamento, especialmente quando o paciente está livre dos sintomas. Geralmente, a duração total do tratamento (isto é, incluindo o processo de estabilização) não deve exceder de 8 a 12 semanas. Em certos casos, pode ser necessária uma prorrogação para além do período máximo de tratamento; o tratamento não deve ser prolongado sem uma reavaliação do estado do paciente através de conhecimentos especializados. É altamente recomendado que sejam evitados períodos prolongados de tratamento ininterrupto, uma vez que podem levar à dependência.

Descontinuação do tratamento: é altamente recomendado que após um tratamento prolongado, clobazam não seja retirado repentinamente, mas sim que a dose seja reduzida gradualmente sob supervisão médica; caso contrário, podem ocorrer sintomas de abstinência (vide “Advertências e precauções”).

• **Tratamento da epilepsia em combinação com um ou mais outros anticonvulsivantes:**

Adultos e adolescentes acima de 15 anos de idade: recomenda-se iniciar com doses pequenas (5 a 15 mg/dia) aumentando-a gradualmente até um máximo de 80 mg/dia.

Crianças entre 3 e 15 anos de idade: recomenda-se iniciar com dose de 5 mg e uma dose de manutenção de 0,3 a 1 mg/kg é geralmente suficiente de peso corporal diariamente é geralmente suficiente. Maior suscetibilidade a reações adversas pode estar presente em crianças e requerer incrementos graduais de dose sob observação cuidadosa; os benzodiazepínicos não devem ser administrados a crianças sem uma avaliação cuidadosa da necessidade de utilização (vide “Contraindicações”).

Idosos: maior suscetibilidade a reações adversas pode estar presente em pacientes idosos e requerer baixas doses iniciais e incrementos graduais de dose sob observação cuidadosa (vide “Advertências e precauções”).

Esquema de doses: 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. Doses de até 30 mg de clobazam também podem ser administradas como uma única dose à noite.

Duração do tratamento: O paciente deve ser reavaliado após um período não maior que 4 semanas e depois disso, regularmente, a fim de avaliar a necessidade da continuação do tratamento.

Interrupção do tratamento: No final do tratamento e em casos em que a resposta ao tratamento foi baixa, recomenda-se que URBANIL não seja interrompido bruscamente, mas que a dose seja reduzida gradualmente. Caso contrário, há uma maior suscetibilidade a convulsões, como também a ocorrência de outros sintomas de abstinência.

Modo de uso

Os comprimidos devem ser administrados inteiros, com líquido e por via oral (vide “Farmacocinética”). O clobazam pode ser administrado com ou sem alimentos (vide “Farmacocinética”).

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Vide “Posologia e modo de usar” e “Contraindicações”.

Pacientes idosos

Vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”.

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

O aumento da capacidade de resposta e a maior suscetibilidade a reações adversas podem estar presentes nestes pacientes e requerer doses iniciais baixas e incrementos graduais da dose sob observação cuidadosa (“Advertências e precauções”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ($\geq 1/10$).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$).

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$).

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$).

Reação muito rara ($< 1/10.000$).

Desconhecida (a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Distúrbios do metabolismo e nutrição

Comum: diminuição do apetite.

Distúrbios psiquiátricos

Comuns: irritabilidade, agressividade, inquietação, depressão (depressão preexistente pode ser desmascarada), tolerância à droga (especialmente durante o uso prolongado) e agitação.

Incomuns: comportamento anormal, estado confusional, ansiedade, delírio, pesadelos e perda de libido (particularmente com altas doses ou em tratamento prolongado e é reversível).

Desconhecidas: dependência (especialmente durante o uso prolongado), insônia inicial, raiva, alucinação, distúrbio psicótico, sono de má qualidade e pensamento suicida.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito comum: sonolência, especialmente no início do tratamento e quando altas doses são utilizadas.

Comuns: sedação, tontura, distúrbios de atenção, fala lenta/disartria/distúrbios da fala (particularmente com altas doses ou em tratamento prolongado e são reversíveis), dor de cabeça, tremor e ataxia.

Incomuns: embotamento afetivo, amnésia (pode estar associada com comportamento anormal), comprometimento da memória e amnésia anterógrada (na faixa de dose normal, mas especialmente em altas doses).

Desconhecidas: distúrbios cognitivos, estados alterados de consciência (particularmente em pacientes idosos, pode estar combinado com distúrbios respiratórios), nistagmo (particularmente com altas doses ou em tratamento prolongado) e distúrbios da marcha (particularmente com altas doses ou em tratamento prolongado e é reversível).

Distúrbios oculares

Incomum: diplopia (particularmente com altas doses ou em tratamento prolongado e é reversível).

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Desconhecidas: depressão respiratória e insuficiência respiratória [particularmente em pacientes com função respiratória comprometida preexistente (por exemplo em pacientes com asma brônquica ou dano cerebral)] (vide “Contraindicações” e “Advertências e Precauções”).

Distúrbios gastrintestinais

Comuns: boca seca, náusea e constipação.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Incomum: rash.

Desconhecidas: urticária, Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica (incluindo alguns casos com resultado fatal).

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Desconhecidas: espasmos musculares e fraqueza muscular.

Distúrbios gerais

Muito comum: fadiga, especialmente no início do tratamento e quando altas doses são utilizadas.

Desconhecidas: resposta lenta ao estímulo e hipotermia.

Laboratoriais

Incomum: ganho de peso (particularmente em altas doses ou em tratamento prolongado).

Envenenamento ou complicações do procedimento

Incomum: queda.

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

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Superdosagem e intoxicação com benzodiazepínicos, incluindo o 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 URBANIL (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 a 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 DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA

MS 1.8326.0306

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

®Marca Registrada

IB171019A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/12/2020.

Anexo B

Histórico de Alteração da 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 da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	Gerado no momento do peticionamento	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	<u>VP</u> Dizeres legais <u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres legais	VP VPS	10 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 20 20 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 20
29/11/2019	3302932/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/11/2019	3302932/19-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	29/11/2019	<u>VP</u> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? <u>VPS</u> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP VPS	10 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 20 20 MG COM CT BL AL PVC TRANS X 20

25/09/2019	2254152/19-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	13/09/2019 29/03/2019	2165912/19-5 0290520/19-5	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento 1440 MEDICAMENTO NOVO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de empresa)	03/06/2019 29/03/2019	Dizeres legais	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
25/07/2013	0606413/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/07/2013	0606413/13-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/1	25/07/2013	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
11/11/2013	0947650/13-4	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2013	0947650/13-4	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2013	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	0649561/14-3	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
27/10/2015	0945729/15-1	Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/11/2013	0950930/13-5	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de Texto de Bula	28/09/2015	1. Para que este medicamento é indicado? / 1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 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
15/01/2016	1168053/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	1168053/16-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2016	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

21/12/2016	2630994/16-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2016	2630994/16-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2016	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas	VP/VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
06/09/2017	1900351/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2017	1900351/17-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	06/09/2017	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 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
29/11/2018	1127125/18-6	10451-NOVONotificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	1127125/18-6	10451-NOVONotificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/11/2018	VP 4. O QUE DEVO SABERANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS 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

18/03/2019	0242384/19-7	10451- NOVO Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/03/2019	0242384/19-7	10451- NOVO Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/03/2019	<p>VP</p> <p>1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?</p> <p>4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS</p> <p>1. INDICAÇÕES</p> <p>3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS</p> <p>5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>8. POSOLOGIA E MODO DE USAR</p>	VP/VPS	<p>10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p>
29/03/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451- NOVO Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	29/03/2019	0290520/19-5	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/06/2019	Dizeres legais	VP/VPS	<p>10 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p> <p>20 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20</p>