

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Frisium
10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 10 mg klobazámu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta
Biele okrúhle obojstranne vypuklé tablety s deliacou ryhou na jednej strane, na tablete je vyrazené BGL a Hoechst.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Akútne a chronické stavy úzkosti, ktoré môžu mať najmä tieto príznaky: úzkosť, napätie, nepokoj, vzrušenie, podráždenosť, poruchy spánku z emotívnych príčin, psychovegetatívne a psychosomatické poruchy (napr. v kardiovaskulárnej alebo gastrointestinálnej oblasti) a citová nevyrovnanosť.

Pri psychovegetatívnych a psychosomatických poruchách treba preskúmať možnosť ich organickej príčiny.

U pacientov s depresiou alebo úzkosťou spojenou s depresiou sa môže použiť Frisium len spolu s primeranou sprievodnou liečbou, keďže samostatné použitie benzodiazepínov (napr. Frisium) môže vyprovokovať suicídium. Pred liečbou úzkostných stavov spojených s citovou nevyrovnanosťou treba najprv určiť, či pacient netrpí depresívnou poruchou, ktorá si vyžaduje podpornú alebo inú liečbu. Pacientom so schizofréniou alebo iným psychotickým ochorením sa odporúča užívať benzodiazepíny len ako doplnkové, nie základné liečivo.

- Podporná liečba pacientov s epilepsiou, ktorí nie sú primerane stabilizovaní základnou liečbou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie a trvanie liečby treba prispôbiť individuálnej reakcii, indikácii a závažnosti ochorenia. Je dôležité sledovať pacienta, vzhľadom na možné spomalenie rýchlosti reakcie. Platí princíp udržať čo najnižšie možné dávky.

Liečba úzkosti

Na začiatku liečby sa zvyčajne podáva 20 mg klobazámu denne. Podľa potreby možno zvýšiť dennú dávku na 30 mg.

Starší pacienti môžu reagovať na liečbu liekom Frisium intenzívnejšie a môžu byť náchylnejší na nežiaduce účinky. Týmto pacientom sa majú preto podávať nižšie úvodné dávky a postupné zvyšovanie dávky si vyžaduje dôsledné pozorovanie (pozri časť 4.4). Pre starších pacientov často postačuje 10 – 15 mg klobazámu denne.

Ak je dávka rozdelená na celý deň, vyššiu dávku sa odporúča užiť večer.

Trvanie liečby musí byť čo najkratšie. Lekár má posúdiť stav pacienta najneskôr po 4 týždňoch užívania lieku a potom v pravidelných intervaloch, aby mohol rozhodnúť, či má liečba pokračovať, najmä, ak je pacient bez príznakov. Všeobecne povedané, celková dĺžka liečby 8 až 12 týždňov (vrátane vysadzovania) sa nemá prekročiť. V určitých prípadoch môže nastať potreba predĺžiť maximálnu dĺžku liečby; vtedy sa liečba nemá predĺžiť bez opakovaného odborného prehodnotenia pacientovho stavu. Nepretržitému, dlhotrvajúcemu užívaniu sa treba vyhnúť, pretože to môže viesť k závislosti.

Prerušenie liečby: len čo sa príznaky zlepšia, dávku možno zredukovať. Po dlhodobejšom užívaní sa liečba nemá ukončiť náhle. Dávky sa majú znižovať postupne a pod lekárskeho dozoru, pretože v opačnom prípade sa môžu objaviť príznaky z vysadenia ako nepokoj, úzkosť a nespavosť.

Liečba epilepsie spolu s jedným alebo viacerými antikonvulziami

Ako pri iných benzodiazepínoch môže antiepileptická účinnosť Frisia počas liečby poklesnúť.

Dávkovanie pre dospelých: liečba sa začína úvodnou dávkou 5 – 15 mg klobazámu denne, postupne sa zvyšuje na maximálnu dennú dávku približne 80 mg klobazámu. Konštantné dávkovanie (napr. 20 mg/deň) a intermitentná liečba (v intervaloch, s opakovaným nasadením Frisia) sa taktiež ukázala ako účinná.

Dávkovanie pre deti nad 6 rokov: liečba sa obvykle má začať dávkou 5 mg klobazámu a ako udržiavacia dávka obvykle postačuje 0,3 až 1,0 mg/kg telesnej hmotnosti denne. Deti môžu byť náchylnejšie na nežiaduce účinky a postupné zvyšovanie dávky si vyžaduje dôsledné pozorovanie. Deťom sa benzodiazepíny bez dôkladného zhodnotenia nutnosti podania nesmú podávať (pozri časť 4.3).

Nakoľko neexistuje lieková forma umožňujúca bezpečné a presné dávkovanie pre deti vo veku do 6 rokov, nemožno stanoviť pre túto vekovú skupinu odporúčané dávky.

Starší pacienti môžu reagovať na liečbu liekom Frisium intenzívnejšie a môžu byť náchylnejší na nežiaduce účinky. Týmto pacientom sa majú preto podávať nižšie úvodné dávky a postupné zvyšovanie dávky si vyžaduje dôsledné pozorovanie (pozri časť 4.4).

Ak je dávka rozdelená na celý deň, vyššia dávka sa odporúča užiť večer. Dávkovanie do 30 mg klobazámu možno predpísať vo forme jedinej večernej dávky.

Lekár musí posúdiť stav pacienta najneskôr po 4 týždňoch užívania lieku a potom v pravidelných intervaloch, aby mohol rozhodnúť, či má liečba pokračovať.

Prerušenie kombinovanej liečby epilepsie: pri ukončovaní liečby, dokonca aj v prípade slabej odozvy, dávku treba znižovať postupne, v opačnom prípade nemožno vylúčiť zvýšenú náchylnosť ku krčom a iným príznakom z vysadenia.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene alebo obličiek

Pacienti so zhoršenou funkciou pečene alebo obličiek môžu reagovať na liečbu liekom Frisium intenzívnejšie a môžu byť náchylnejší na nežiaduce účinky. Týmto pacientom sa majú preto podávať nižšie úvodné dávky a postupné zvyšovanie dávky si vyžaduje dôsledné pozorovanie (pozri časť 4.4). V rámci prevencie treba počas dlhodobej liečby sledovať funkciu pečene a obličiek.

Spôsob podávania

Tablety sa môžu užiť celé alebo rozdrviť a zmiešať s jablkovou šťavou (pozri časť 5.2).

Klobazám sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

Ak prevažujú poruchy spánku súvisiace so stresom, odporúča sa užiť liek večer ako jedinú dávku.

Pri akútnych stavoch napätia, agitácie a úzkosti treba obmedziť podanie Frisia na jednotlivé dávky alebo niekoľkodňové podávanie.

Pri chronických stavoch napätia, agitácie a úzkosti závisí trvanie liečby od progresie pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Frisium sa nesmie podávať pacientom:

- precitliveným na benzodiazepíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- s myasténiou gravis (riziko zhoršenia svalovej slabosti)
- so spinálnou a cerebelárnou ataxiou
- pri akútnej otrave alkoholom, hypnotikami alebo analgetikami ako aj neuroleptikami, antidepresívami a lítium
- so závažnou respiračnou insuficienciou (riziko zhoršenia)
- so syndrómom spánkového apnoe (riziko zhoršenia)
- so závažnou pečeňovou insuficienciou (riziko spustenia encefalopatie)
- počas laktácie

Deťom sa benzodiazepíny bez dôkladného zhodnotenia nutnosti podania nesmú podávať. Frisium sa nesmie podávať deťom vo veku od 6 mesiacov do 6 rokov okrem výnimočných prípadov antikonvulzívnej liečby v závažných indikáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

- Alkohol

Počas liečby klobazámom sa neodporúča piť alkohol (zvýšené riziko sedácie a ďalších nežiaducich účinkov) (pozri časť 4.5).

- Riziko súbežného používania opioidov a benzodiazepínov

Súbežné používanie opioidov a benzodiazepínov, vrátane klobazámu, môže viesť k sedácii, respiračnej depresii, kóme a smrti. Z dôvodu týchto rizík je súbežné predpisovanie opioidov a benzodiazepínov určené len pre pacientov, u ktorých alternatívne možnosti liečby nie sú dostačujúce.

Ak sa predpíše klobazám súbežne s opioidmi, musia byť predpísané najnižšie účinné dávky na čo najkratšie obdobie súbežného použitia, a je nutné pozorne sledovať prejavy a príznaky respiračnej depresie a sedácie u týchto pacientov (pozri časť 4.5).

- Amnézia

Aj pri bežných, ale najmä pri vysokých dávkach benzodiazepínov sa môže vyskytnúť anterográdna amnézia.

- *Útlm dýchania*

Frisium môže, najmä vo vysokých dávkach, spôsobiť útlm dýchania. Pacientom s chronickou alebo akútnou respiračnou insuficienciou treba sledovať dýchacie funkcie a podľa potreby znížiť dávku. Klobazám je kontraindikovaný u pacientov so závažnou respiračnou insuficienciou (pozri časť 4.3).

- *Svalová slabosť*

Frisium môže spôsobiť svalovú slabosť. Pacienti s existujúcou svalovou slabosťou alebo s nerovnovážnym pohybom a chôdzou v dôsledku ochorenia miechy alebo mozog (spinálna alebo cerebelárna ataxia) si vyžadujú zvláštne sledovanie a prípadné zníženie dávky. Klobazám je kontraindikovaný u pacientov s myasténiou gravis (pozri časť 4.3).

- *Porucha funkcie obličiek alebo pečene*

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene sa vyznačujú zvýšenou odozvou na Frisium a vyššou náchylnosťou na jeho nežiaduce účinky. Týmto pacientom treba podľa potreby znížiť dávku. Pri dlhodobej liečbe im treba pravidelne kontrolovať funkciu obličiek a pečene.

- *Starší pacienti*

U starších pacientov je vzhľadom na zvýšenú náchylnosť na nežiaduce účinky, ako sú ospalosť, závraty, svalová slabosť, väčšie riziko pádu, ktorý môže mať za následok ťažké zranenie. Odporúča sa zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 4.8).

- *Závislosť*

Na benzodiazepíny vrátane klobazámu môže vzniknúť fyzická a psychická závislosť. Riziko závislosti sa zvyšuje s dávkou a trvaním liečby. Toto riziko nastáva už za pár týždňov denného užívania a to nielen pri užívaní vysokých dávok, ale aj pri obvyklých dávkach. Riziko závislosti je vyššie u pacientov s nadmerným užívaním alkoholu alebo liekov v anamnéze. Pri dlhodobej liečbe musí liečebný prínos vyvážiť riziko závislosti.

Po vysadení benzodiazepínov, najmä náhlom, sa môže vyskytnúť *návratová reakcia (rebound fenomén)* alebo *syndróm z vysadenia*.

Návratová reakcia sa vyznačuje návratom zvýraznených príznakov, ktoré boli pôvodne príčinou nasadenia klobazámu (napr. úzkosť, epileptické záchvaty). Môžu ich sprevádzať aj iné reakcie vrátane zmien nálady, úzkosti alebo spánkových porúch a nepokoja.

Syndróm z vysadenia: len čo sa rozvinula fyzická závislosť, náhle ukončenie liečby klobazámom spôsobí ústupové príznaky ako bolesť hlavy, poruchy spánku, zvýšená spavosť, nadmerná úzkosť, napätie, nepokoj, zmätenosť a vzrušenie, poruchy vnímania okolia (derealizácia), nedostatočný pocit stotožnenia vo vzťahu k iným alebo s vlastným pocitom skutočnosti (depersonalizácia), halucinácie a symptomatické psychózy (napr. delírium), trpnutie a pichavé pocity v končatinách, svalová bolesť, tras, potenie, nevoľnosť, dávenie, abnormálna ostrosť sluchu (hyperacusis), precitlivosť na svetlo, hluk a fyzický dotyk, ako aj epileptické záchvaty. Syndróm z vysadenia môže vzniknúť aj pri náhlom prechode z dlho účinkujúcich benzodiazepínov (napr. Frisium) na krátko účinkujúce.

U pacientov s anamnézou liekovej alebo alkoholovej závislosti môže byť zvýšené riziko rozvoja závislosti od klobazámu, tak ako pri ostatných benzodiazepínoch.

- *Závažné kožné reakcie*

Po uvedení lieku na trh boli v súvislosti s klobazámom hlásené u detí aj dospelých závažné kožné reakcie, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS) a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (TEN). Väčšina hlásených prípadov zahŕňala užívanie iných liekov, vrátane antiepileptík, ktorých užívanie sa spája so závažnými kožnými reakciami.

SJS / TEN môže mať fatálne následky. U pacientov sa musia starostlivo sledovať príznaky alebo prejavy SJS / TEN, a to najmä v priebehu prvých 8 týždňov liečby. Pri podozrení na SJS / TEN sa

musí liečba klobazámom okamžite prerušiť. Ak sa na základe príznakov alebo prejavov predpokladá SJS / TEN, v liečbe sa nesmie znova pokračovať a musí sa zvážiť alternatívna liečba (pozri časť 4.8).

- *Vznik tolerancie pri liečbe epilepsie*

Pri liečbe epilepsie benzodiazepínmi vrátane klobazámu treba dbať na možnosť poklesu antikonvulzívnej účinnosti (vznik tolerancie) v priebehu liečby.

- *Pomalí metabolizéri CYP2C19*

U pacientov, ktorí sú pomalí metabolizéri CYP2C19, sa predpokladajú v porovnaní s rýchlymi metabolizermi zvýšené hladiny aktívneho metabolitu N-desmetylklobazámu. Môže byť potrebná úprava dávkovania klobazámu (napr. nízka úvodná dávka s postupným zvyšovaním dávky) (pozri časť 5.2).

- *Súbežné užívanie kanabidiolu*

Súbežné užívanie klobazámu s liekmi a produktmi, ktoré nie sú liekmi, ktoré obsahujú kanabidiol, môže mať za následok zvýšenú expozíciu N-desmetylklobazámu, čo vedie k zvýšenému výskytu somnolencie a sedácie. Môže byť potrebná úprava dávkovania klobazámu. Produkty, ktoré nie sú liekmi, obsahujúce kanabidiol sa nesmú užívať v kombinácii s klobazámom, pretože obsahujú neznáme množstvá kanabidiolu a sú rôznej kvality (pozri časti 4.5 a 5.2).

- *Samovražedné myšlienky/ pokus o samovraždu/ samovražda a depresia*

Niekoľko epidemiologických štúdií preukázalo zvýšený výskyt samovražedných myšlienok, pokusov o samovraždu a samovrážd u pacientov s depresiou alebo bez nej, ktorí boli liečení benzodiazepínmi a inými hypnotikami, vrátane klobazámu. Kauzálny vzťah však nebol stanovený (pozri časť 4.8).

- *Znížená schopnosť sústredenia*

Frisium môže zapríčiniť útlm a podobné nežiaduce účinky, ako aj svalovú slabosť (pozri časť 4.8). Tieto účinky môžu zhoršiť schopnosť sústredenia a reakcie a preto predstavujú riziko v situáciách, kedy sú tieto schopnosti zvlášť dôležité (napr. vedenie vozidiel alebo strojov).

- *Laktóza*

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

- *Alkohol*

Súbežná konzumácia alkoholu môže zvýšiť biologickú dostupnosť klobazámu až o 50 % (pozri časť 5.2) a tým zvýšiť jeho účinky (napr. útlm) (pozri časť 4.4). Ovplyvní to schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

- *Lieky tlmiace centrálny nervový systém*

Pri súbežnom užívaní iných liekov tlmiacich centrálny nervový systém (ako antipsychotiká, hypnotiká, anxiolytiká/sedatíva, antidepresíva, narkotické analgetiká, antikonvulzíva, anestetiká alebo sedatívne antihistaminiká) s klobazámom sa očakáva znásobený účinok, najmä pri vyšších dávkach klobazámu. Taktiež treba zvýšiť opatrnosť, ak sa podáva klobazám pri intoxikácii týmito liekmi alebo lítiom.

- *Opioidy*

Súbežné používanie benzodiazepínov, vrátane klobazámu, a opioidov zvyšuje riziko sedácie, respiračnej depresie, kómy a smrti z dôvodu aditívneho tlmivého účinku na CNS. Obmedzte dávkovanie a dĺžku súbežného používania benzodiazepínov a opioidov (pozri časť 4.4).

- *Antikonvulzívna liečba*

Pridanie klobazámu k nasadenej antikonvulzívnej medikácii (napr. fenytoín, kyselina valproová) môže spôsobiť zmenu plazmatických hladín týchto liekov. Ak sa klobazám používa v adjuvancii pri liečbe

epilepsie, treba dávkovanie Frisia podmieniť sledovaním EEG a kontrolou plazmatických hladín iných liekov.

Fenytoín a karbamazepín môžu spôsobiť zvýšenie metabolickej konverzie klobazámu na aktívny metabolit N-desmetylklobazám.

Stiripentol zvyšuje prostredníctvom inhibície CYP3A a CYP2C19 plazmatické hladiny klobazámu a jeho aktívneho metabolitu N-desmetylklobazámu. Odporúča sa sledovanie krvných hladín pred začiatkom liečby stiripentolom a po dosiahnutí rovnovážnej koncentrácie, t.j. približne po dvoch týždňoch.

- *Svalové relaxanciá*

Účinky svalových relaxancií, analgetík a oxidov dusíka sa môžu zvýšiť.

- *Narkotické analgetiká*

Ak sa Frisium užíva súčasne s narkotickými analgetikami, môže sa zvýrazniť možná eufória, následkom toho sa môže zvýšiť psychologická závislosť.

- *Inhibítory CYP2C19*

Silné a stredne silné inhibítory CYP2C19 môžu viesť k zvýšenej expozícii N-desmetylklobazámu, aktívneho metabolitu klobazámu. Úprava dávkovania klobazámu môže byť potrebná pri súbežnom podávaní so silnými (napr. flukonazol, fluvoxamín, tiklopidín) alebo stredne silnými (napr. omeprazol) inhibítormi CYP2C19 (pozri časť 5.2).

- *Kanabidiol*

Pri súbežnom používaní kanabidiolu a klobazámu dochádza k obojsmerným farmakokinetickým interakciám. Na základe štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa môžu v kombinácii s kanabidiolom vyskytnúť zvýšené hladiny (3 až 4-násobne) N-desmetylklobazámu (aktívny metabolit klobazámu), pravdepodobne sprostredkované inhibíciou CYP2C19. Zvýšené systémové hladiny týchto liečiv môžu viesť k zosilneným farmakologickým účinkom a spôsobiť nárast nežiaducich reakcií lieku. Súbežné užívanie kanabidiolu a klobazámu zvyšuje výskyt somnolencie a sedácie. Ak sa pri súbežnom používaní klobazámu s kanabidiolom vyskytne somnolencia alebo sedácia, má sa zvážiť zníženie dávky klobazámu.

- *Substráty CYP2D6*

Klobazám je slabý inhibítor CYP2D6 (pozri časť 5.2). Môže byť potrebná úprava dávky liekov metabolizovaných CYP2D6 (napr. dextrometorfán, pimoqid, paroxetín, nebivolol).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú obmedzené údaje o používaní klobazámu u gravidných žien. Napriek tomu, veľké množstvo údajov získaných z kohortných štúdií nepreukázalo výskyt závažných malformácií po expozícii benzodiazepínmi v priebehu prvého trimestra tehotenstva, v niektorých prípadových kontrolných štúdiách bol však pozorovaný výskyt rázštepú pery a podnebia.

Klobazám sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Klobazám prechádza placentou. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ženy vo fertilnom veku, musia byť informované o rizikách a prínosoch použitia klobazámu počas tehotenstva.

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované, že v prípade ak sú gravidné alebo plánujú otehotnieť, musia kontaktovať svojho lekára ohľadom vysadenia tohto lieku. Ak liečba Frisiom pokračuje, podávať sa má najnižšia účinná dávka.

Po podaní benzodiazepínov počas druhého a/alebo tretieho trimestra gravidity boli popísané prípady zníženej pohyblivosti plodu a nepravidelnej srdcovej frekvencie plodu.

Ak sa klobazám podáva v neskorom štádiu gravidity alebo počas pôrodu môže u novorodenca dôjsť k útlmu dýchania (vrátane respiračnej tiesne a apnoe), k prejavom sedácie, hypotermii, hypotónii a ťažkostiam s kŕmením (tzv. syndróm hypotonického dieťaťa “floppy infant syndrome”).

Naviac sa u novorodencov, ktoré sa narodili matkám, ktoré užívali benzodiazepíny dlhšiu dobu v poslednom štádiu gravidity, môže vyvinúť fyzická závislosť a môžu byť vystavení riziku syndrómu z vysadenia v postnatálnom období. Odporúča sa primerané sledovanie novorodenca v postnatálnom období.

Dojčenie

Keďže klobazám prestupuje do materského mlieka, dojčiace ženy nesmú užívať Frisium.

Fertilita

Nie sú dostupné klinické údaje ohľadom vplyvu na mužskú alebo ženskú fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Útlm, amnézia, zhoršené sústredenie sa a zhoršená funkčnosť svalov môžu nežiaduco vplývať na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Pri pretrvávajúcom nedostatku spánku sa zvyšuje pravdepodobnosť zhoršenej bdelosti (pozri aj časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky sú uvedené podľa klasifikácie tried orgánových systémov MedDRA. Frekvencia výskytu je definovaná podľa konvencií nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: znížená chuť do jedla

Psychické poruchy

Časté: podráždenosť, agresivita, neposednosť, depresia (môže dôjsť k odkrytiu predchádzajúcej depresie), tolerancia na liek (najmä pri dlhodobom užívaní), nepokoj

Menej časté: abnormálne správanie, stav zmätenosti, úzkosť, bludy, nočné mory, strata libida (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe a je reverzibilná)

Neznáme: závislosť (najmä pri dlhodobom užívaní), počiatková nespavosť, hnev, halucinácie, psychotické poruchy, zlá kvalita spánku, samovražedné myšlienky

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: ospalosť, najmä na začiatku liečby a pri použití vyšších dávok

Časté: sedácia, závraty, poruchy pozornosti, spomalená reč / dyzartria / poruchy reči (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe a sú reverzibilné), bolesť hlavy, tremor, ataxia

Menej časté: citová prázdnota, amnézia (môže byť spojená s abnormálnym správaním), poruchy pamäti, anterográdna amnézia (v normálnom rozmedzí dávok, ale predovšetkým pri vyšších dávkach)

Neznáme: kognitívne poruchy, porucha stavu vedomia (najmä u starších pacientov, môže byť spojená s dýchacími ťažkosťami), nystagmus (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe), poruchy chôdze (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe a sú reverzibilné)

Poruchy oka

Menej časté: diplopia (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe a je reverzibilná)

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Neznáme: dychová depresia, respiračné zlyhanie (predovšetkým u pacientov s predchádzajúcimi obmedzeniami respiračných funkcií, napr. u pacientov s bronchiálnou astmou alebo poškodením mozgu) (pozri časti 4.3 a 4.4)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: sucho v ústach, nevoľnosť, zápcha

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: vyrážka

Neznáme: žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza (vrátane niekoľkých prípadov s fatálnymi následkami)

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: svalové kŕče, svalová slabosť

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: únava, najmä na začiatku liečby a pri použití vyšších dávok

Neznáme: pomalá odozva na podnety, hypotermia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Neznáme: prírastok hmotnosti (najmä pri vysokých dávkach alebo dlhodobej liečbe)

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Menej časté: pád

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie a intoxikácia benzodiazepínmi, vrátane klobazámu, sa obvykle prejavuje útlmom centrálného nervového systému v škále od spavosti až po kómu. Medzi menej závažné príznaky patrí spavosť, duševná zmätenosť a letargia, v závažnejších prípadoch to môže byť ataxia, hypotónia, hypotenzia, útlm dýchania, zriedkavo kóma a veľmi zriedkavo smrť.

Ohrozenie života sa zvyšuje, ak je predávkovanie kombinované s inými liekmi tlmiacimi centrálny nervový systém, vrátane alkoholu.

Pri liečbe predávkovania treba zobrať do úvahy možné pôsobenie viacerých látok.

Po predávkovaní perorálnymi benzodiazepínmi, ak je pacient pri vedomí, treba vyvolať vracanie (v priebehu hodiny). Ak nie je pri vedomí, treba vykonať výplach žalúdka, pričom treba chrániť dýchacie cesty. Ak vyprázdnenie žalúdka nepomôže, treba podať aktívne uhlie na zníženie absorpcie. Špeciálnu pozornosť si vyžadujú funkcie dýchacieho a kardiovaskulárneho ústrojenstva na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Sekundárne vylúčenie klobazámu forsírovanou diurézou alebo hemodialýzou je neúčinné.

Nie je možné posúdiť účinnosť doplnkového podávania fyzostigmínu (cholinergná látka) alebo flumazenilu (antagonista benzodiazepínov), keďže k dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptiká, anxiolytiká, deriváty benzodiazepínu.

ATC kód: N05BA09

Trankvilizačný účinok

V experimentálnych modeloch s rôznymi druhmi zvierat preukázal klobazám výrazný trankvilizačný, anxiolytický účinok a účinok znižujúci agresivitu. Pri terapeuticky významných dávkach sa trankvilizačný účinok prejavil bez toho, aby sa zhoršila motorika.

Účinok na koordináciu motoriky

Vo všeobecnosti všetky benzodiazepíny vrátane klobazámu ovplyvňujú koordináciu svalov. Avšak účinok je odlišný ako u iných látok, napríklad u diazepamu a chlórdiazepamu, kde je poškodenie podstatne menšie.

Antikonvulzívny účinok

U rôznych zvieracích druhov preukazuje klobazám výrazný antikonvulzívny účinok prevyšujúci účinok chlórdiazepínu.

Potenciácia anestetického a analgetického účinku

Po podaní rôznych barbiturátov myšiam, klobazám predlžoval trvanie anestézie. Taktiež sa klobazámom zosilňuje narkotický účinok alkoholu.

Klobazám navyše preukázal analgetický účinok v troch rozličných testoch bolesti.

Kardiovaskulárny účinok

Na rôznych druhoch zvierat sa skúšal účinok klobazámu na kardiovaskulárny systém. Účinok, aj to len minimálny, sa preukázal iba pri podávaní dávok 20 až 200 krát prevyšujúcich humánne dávky a to prevažne vo forme mierneho poklesu krvného tlaku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Klobazám je takmer nerozpustný vo vode (1 : 12 500) a jeho zdánlivý distribučný koeficient je 9 (N-oktanol/fosforečnanový tlmivý roztok pH 7,4).

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa klobazám rýchlo a extenzívne absorbuje. Relatívna biodostupnosť klobazámu sa výrazne neodlišuje, či sa podá vo forme kapsúl, tabliet alebo v roztoku (propylénglykol).

Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (T_{max}) je 0,5 až 4 hodiny.

Podávanie tabliet klobazámu s jedlom alebo rozdrvených v jablčnej šťave spomaľuje rýchlosť absorpcie približne o 1 hodinu, nemá ale vplyv na celkovú mieru absorpcie.

Klobazám sa môže užívať bez ohľadu na jedlo.

Súčasný príjem alkoholu môže zvýšiť biodostupnosť klobazámu o 50 %.

Distribúcia

Po podaní jednotlivej dávky 20 mg klobazámu sa objavil v rámci jedincov široko fluktuujúci vrchol plazmatických koncentrácií od 222 do 709 ng/ml po 0,25 – 4 hodinách. Klobazám je lipofilný a distribuuje sa rýchlo po celom tele. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdánlivý distribučný objem v rovnovážnom stave približne 102 l a nie je závislý od koncentrácie nad terapeutickým rozmedzím. Klobazám sa na 80 – 90 % viaže na plazmatické proteíny, zatiaľ čo jeho väzbovosť na bunkové zložky krvi je minimálna.

Pri podávaní klobazámu dvakrát denne akumuluje klobazám do dosiahnutia rovnovážneho stavu približne 2-3 násobne, zatiaľ čo aktívny metabolit N-desmetylklobazám (N-CLB) približne 20 násobne. Rovnovážne koncentrácie sa dosiahnu v priebehu približne 2 týždňov.

Metabolizmus

Klobazám sa rýchlo a extenzívne metabolizuje v pečeni. Klobazám sa metabolizuje predovšetkým hepatálnou demetyláciou na N-desmetylklobazám (n-CLB) sprostredkovanou CYP3A4 a v menšej miere CYP2C19. N-CLB je aktívny metabolit a hlavný metabolit cirkulujúci v ľudskej plazme. N-CLB podlieha ďalšej biotransformácii v pečeni na 4-hydroxy-N-desmetylklobazám, primárne sprostredkovanej CYP2C19.

Pomalí metabolizéri vykazujú 5-krát vyššie plazmatické koncentrácie N-CLB v porovnaní s rýchlymi metabolizérmi.

Klobazám je slabý inhibítor CYP2D6. Súčasné podávanie s dextrometorfanom viedlo k zvýšeniu hodnôt dextrometorfanu AUC o 90 % a C_{max} 59 %.

Eliminácia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa odhaduje polčas plazmatickej eliminácie klobazámu na 36 hodín a N-CLB na 79 hodín.

Klobazám sa odstraňuje prevažne hepatálnym metabolizmom s následným vylučovaním obličkami. V štúdií hmotnostnej rovnováhy sa približne 80 % podanej dávky zistilo v moči a asi 11 % v stolici. Menej ako 1 % nezmeneného klobazámu a menej ako 10 % nezmeneného N-CLB sa vylučuje obličkami.

Osobitné skupiny pacientov

Klobazám prestupuje placentárnu bariéru a jeho prítomnosť sa zistila taktiež v materskom mlieku. Účinné koncentrácie klobazámu sa môžu dosiahnuť vo fetálnej krvi a v materskom mlieku.

Starší pacienti

U starších pacientov je po perorálnom podaní tendencia k poklesu klírensu; predĺženiu terminálneho polčasu a zvýšeniu distribučného objemu. Toto môže viesť k rozsiahlej akumulácii liečiva pri podávaní viacnásobnej dávky u mladších pacientov. Vplyv veku na klírens a akumuláciu klobazámu sa vzťahuje pravdepodobne tiež na aktívny metabolit.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa distribučný objem klobazámu zvyšuje a terminálny polčas predlžuje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sú plazmatické koncentrácie klobazámu pravdepodobne kvôli narušenej absorpcii liečiva znížené; terminálny polčas je do značnej miery nezávislý od funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Štúdie toxicity u myší, potkanov, králikov a morských prasiatok preukázali tieto symptómy akútnej intoxikácie klobazámom: sedáciu, ataxiu, stratu reflexov a hypotermiu.

Chronická toxicita

Štúdie chronickej toxicity u potkanov preukázali zníženie spontánnej aktivity v závislosti od dávok v rozsahu od 12 do 1000 mg/kg klobazámu denne podaných perorálne a pri vyšších dávkach pokles prírastku hmotnosti, depresiu dýchania a hypotermiu.

U psov sa pozorovala v závislosti od dávok v rozsahu 2,5 – 80 mg/kg denne počiatočná sedácia, somnolencia, ataxia a mierny tremor. Postupne tieto symptómy vymizli takmer úplne. Podobné účinky závislé od dávky sa pozorovali u opíc pri dávkach v rozsahu od 2,5 – 20 mg/kg klobazámu perorálne.

Reprodukčná toxicita

Reprodukčné štúdie u myši, potkanov a králikov citlivých na talidomid pri denných dávkach do 100 mg/kg klobazámu nepreukázali žiadne známky teratogenity.

V ďalšej štúdii sa klobazám (150, 450 alebo 750 mg/kg/deň) perorálne podával gravidným potkanom po celú dobu organogenézy, embryo-fetálna mortalita a výskyt skeletálnych zmien plodu boli zvýšené pri všetkých dávkach. Nízka účinná dávka pre vývinovú toxicitu u potkanov (150 mg/kg/deň) bola spojená s plazmatickými expozíciami (AUC) pre klobazám a jeho hlavný aktívny metabolit N-desmetylklobazám nižšími ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka 80 mg/deň.

Perorálne podávanie klobazámu (10, 30 alebo 75 mg/kg/deň) gravidným králikom po celú dobu organogenézy viedlo k zníženiu hmotnosti plodu a zvýšenému výskytu malformácií plodu (viscerálnych a skeletálnych) pri stredných a vysokých dávkach a nárast výskytu embryo-fetálnej mortality pri vysokých dávkach. Incidencia zmien plodu bola zvýšená pri všetkých dávkach. Najvyššia testovaná dávka bola spojená s ťažkou toxicitou matky (úmrtnosť). NOAEL (hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku, No-Observed-Adverse-Effect Level) pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov (10 mg/kg/deň) bola spojená s plazmatickými expozíciami (AUC) pre klobazám a jeho hlavný aktívny metabolit N-desmetylklobazám nižšími ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka 80 mg/deň.

Navyše malo perorálne podávanie klobazámu (50, 350 alebo 750 mg/kg/deň) potkanom v priebehu gravidity a laktácie za následok zvýšenú embryo-fetálnu úmrtnosť pri vysokých dávkach, zníženú životnosť mláďat pri stredných a vysokých dávkach a zmeny v správaní potomkov (pohybová aktivita) pri všetkých dávkach. Nízka účinná dávka pre prenatálny a postnatálny vývin u potkanov (50 mg/kg/deň) bola spojená s plazmatickými expozíciami (AUC) pre klobazám a jeho hlavný aktívny metabolit N-desmetylklobazám nižšími ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka 80 mg/deň.

Poruchy fertility

V štúdiách fertility sa nepozorovali žiadne poruchy fertility ani žiadny vplyv na graviditu pri dávkach 200 mg/kg klobazámu denne u myši a u potkanov pri dávkach 85 mg/kg denne.

V ďalšej štúdii fertility, v ktorej sa klobazám (50, 350 alebo 750 mg/kg/deň) perorálne podával potkaním samcom a samičkám pred a počas párenia a v podávaní klobazámu sa pokračovalo u samičiek do 6. gestačného dňa, bola hladina bez pozorovaného nežiaduceho účinku (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) pre fertilitu a včasný embryonálny vývin u potkanov 750 mg/kg/deň a bola spojená s plazmatickými expozíciami (AUC) pre klobazám a jeho hlavný aktívny metabolit N-desmetylklobazám nižšími ako u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka 80 mg/deň.

Karcinogénny a mutagénny potenciál

U potkanov v skupine s najvyššími dávkami (100 mg/kg telesnej hmotnosti) sa zistil výrazný nárast výskytu folikulárných adenómov. Je známe, že klobazám, ako aj iné benzodiazepíny, spôsobujú aktiváciu tyroidov u potkanov. Tieto zmeny sa nepozorovali v štúdiách s ostatnými druhmi zvierat (myši, psi a opice). Klobazám nevykazuje žiadnu genotoxicitu ani transformačný účinok na bunky. Pri klinicky relevantných humánnych dávkach (20 až 80 mg) sa nepozorovali žiadne účinky na tyreoidnú funkciu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy

kukuričný škrob
koloidný oxid kremičitý
mastenec
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC blister.

Veľkosť balenia: 10, 20 a 50 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

70/0824/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. mája 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023