sp.zn. sukls65634/2024

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Frisium 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje clobazamum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 68,7 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta
Bílá kulatá bikonvexní tableta o průměru 7 mm s půlicí rýhou na jedné straně, která má na jedné polovině vyražené B, na druhé polovině GL. Na druhé straně tablety je vyražené logo „Hoechst“. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Akutní a chronické stavy úzkosti, které mohou způsobit následující příznaky, zejména: strach, napětí, vnitřní neklid, rozčilení, podrážděnost, emočně podmíněné poruchy spánku, psychovegetativní a psychosomatické poruchy (např. oběhové nebo gastrointestinální), náladovost. Při psychovegetativních nebo psychosomatických poruchách se musí lékař pokusit objasnit možnou organickou příčinu.

U pacientů s depresí či úzkostí spojenou s depresí smí být Frisium použito pouze v kombinaci s příslušnou konkomitantní léčbou. Použití benzodiazepinů (jako je Frisium) v monoterapii může u těchto pacientů vést k sebevraždě.

Před léčbou úzkostných stavů spojených s emoční nestabilitou musí být nejprve určeno, zda pacient trpí depresivní poruchou vyžadující doprovodnou nebo odlišnou léčbu.

U pacientů se schizofrenií nebo jiným psychotickým onemocněním se benzodiazepiny doporučují pouze jako doplňková léčba (nikoli jako základní léčba).

- Podpůrná léčba u pacientů s epilepsií, kteří jsou nedostatečně stabilizováni monoterapií antiepileptiky.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Léčba úzkostných stavů

Obvyklá anxiolytická dávka u dospělých je 20 až 30 mg za den, kterou je možné podat v dílčích dávkách nebo jednorázově na noc. K léčbě hospitalizovaných dospělých pacientů se závažnou úzkostí byly použity dávky až 60 mg za den.
Má se použít co nejnižší dávka, která dostačuje ke kontrole příznaků. Po zlepšení příznaků je možné dávku snížit.
Přípravek se nemá užívat déle než 4 týdny. Dlouhodobé užívání anxiolytik se nedoporučuje.
V určitých případech může být nutné podávání přípravku prodloužit nad maximální dobu léčby; léčba však nesmí být prodloužena bez opětovného zhodnocení pacientova stavu odborným vyšetřením. Je striktně doporučeno vyvarovat se dlouhodobé nepřerušované léčby, neboť může vést k rozvoji závislosti. Léčbu je nutné vždy ukončovat postupně. U pacientů, kteří užívali Frisium dlouhodobě, může být zapotřebí dávku nejprve na delší dobu snížit.

Léčba epilepsie kombinovaná s jedním nebo více antiepileptiky
Dospělí
U epilepsie se doporučuje úvodní dávka 20 – 30 mg denně, kterou je možné podle potřeby zvýšit až na 60 mg denně.

Starší pacienti
Starším pacientům, kteří jsou v léčbě úzkosti více vnímaví k účinkům psychoaktivních látek, mají být podávány dávky 10 – 20 mg za den (viz bod 4.4). Léčba se zahajuje nízkými úvodními dávkami, které se pod pečlivým dohledem zvyšují.

Pediatričtí pacienti ve věku 6 a více let
Při předepisování přípravku dětem se léčba zahajuje nízkými úvodními dávkami, které se pod pečlivým dohledem lékaře zvyšují. V běžných případech je doporučeno zahájit léčbu dávkou 5 mg/den. Udržovací dávka 0,3 – 1 mg/kg tělesné hmotnosti za den je obvykle dostatečná.
Pro děti mladší 6 let není k dispozici žádná vhodná léková forma, která by umožnila bezpečné a přesné dávkování, proto nelze vydat žádná doporučení ohledně dávky (viz bod 4.3).

Způsob podávání
Tablety se polykají nerozkousané a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny.
Klobazam je možné užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Pacient musí být znovu vyšetřen nejdéle po 4 týdnech léčby a dále v pravidelných intervalech poté, aby se zhodnotila potřeba další léčby. Přerušení léčby může být přínosné, pokud dojde k poklesu léčebného účinku, léčba se znovu zahájí nižší dávkou. Na konci léčby se doporučuje dávku snižovat postupně (a to i u pacientů špatně odpovídajících na léčbu), protože riziko syndromu z vysazení/rebound fenoménu je po náhlém ukončení léčby vyšší.

4.3 Kontraindikace

Frisium se nesmí podávat:
- při přecitlivělosti na léčivou látku, jiné benzodiazepiny nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1;
- pacientům s myastenia gravis (riziko zhoršení svalové slabosti);
- pacientům se závažnou respirační insuficiencí (riziko zhoršení stavu);
- pacientům se syndromem spánkové apnoe (riziko zhoršení stavu);
- pacientům se závažnou poruchou funkce jater (riziko encefalopatie);
- během kojení.

Benzodiazepiny se nesmí podávat dětem bez důkladného zvážení nutnosti takového použití. Frisium se nesmí podávat dětem do 6 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Alkohol

Doporučuje se, aby pacienti během léčby přípravkem Frisium abstinovali (zvýšené riziko sedace a dalších nežádoucích účinků (viz bod 4.5).

Riziko plynoucí ze současného užívání s opioidy
Současné užívání přípravku Frisium a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem k těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Frisium), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat přípravek Frisium současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich pečovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

Amnézie
Anterográdní amnézie se může rozvinout i při podávání obvyklých dávek, především však při užívání vyšších dávek benzodiazepinů.

Závislost
Užívání benzodiazepinů (včetně přípravku Frisium) může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti. Riziko závislosti se zvyšuje spolu s dávkou a trváním léčby. Riziko existuje i při každodenním užívání klobazamu po dobu jednoho týdne a netýká se jen možného předávkování vysokými dávkami, ale i běžnými terapeutickými dávkami. Riziko závislosti je vyšší u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo léků. Terapeutický přínos dlouhodobého užívání musí být srovnáván s rizikem vzniku závislosti.

Při vysazení benzodiazepinů, zejména je-li náhlé, se může objevit rebound fenomén nebo syndrom z vysazení.

Rebound fenomén je charakterizován opětovným výskytem zesílené formy příznaků, které původně vedly k léčbě klobazamem (např. úzkost, záchvaty). Mohou být provázeny dalšími reakcemi zahrnujícími změny nálady, úzkost nebo poruchy spánku a neklid.
Jakmile se vyvine fyzická závislost, vyvolá náhlé vysazení klobazamu příznaky z vysazení. Mohou zahrnovat bolest hlavy, poruchy spánku, zmnožení snů, extrémní úzkost, tenzi, neklid, zmatenost a excitabilitu, derealizaci, depersonalizaci, halucinace a symptomatické psychózy (např. delirium
z vysazení), pocit bodání a píchání v končetinách, bolest svalů, třes, pocení, nauzeu, zvracení, hyperakuzi, přecitlivělost na světlo, zvuky a fyzický kontakt, stejně jako epileptické záchvaty.

Syndrom z vysazení se může objevit rovněž při náhlé záměně benzodiazepinu s dlouhým účinkem (např. Frisium) za benzodiazepin s krátkým trváním účinku.

U pacientů se závislostí na lécích nebo alkoholu v anamnéze existuje vyšší riziko vzniku závislosti na klobazamu stejně jako na jiných benzodiazepinech (viz bod 5.2).

Závažné kožní reakce
Během postmarketingového sledování podávání klobazamu dětem i dospělým byly hlášeny případy závažných kožních reakcí včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Většina hlášených případů zahrnovala současné podávání s jinými přípravky včetně antiepileptik, které jsou s výskytem závažných kožních reakcí spojovány.

SJS/TEN mohou být spojovány s fatálním koncem. Vzhledem k možnému výskytu příznaků SJS/TEN je třeba pacienta monitorovat, zejména během prvních 8 týdnů léčby. Je nutné okamžitě přerušit podávání klobazamu, pokud se objeví podezření na SJS/TEN. Pokud příznaky a symptomy potvrdí SJS/TEN není možné znovu zahájit léčbu a je třeba zvolit alternativní terapii (viz bod 4.8).

Respirační deprese
Klobazam může zapříčinit respirační depresi, zejména je-li podáván ve vysokých dávkách. Pacienti s chronickou nebo akutní respirační insuficiencí musí být monitorováni a může být za potřebí dávku snížit. U pacientů se závažnou respirační insuficiencí je klobazam kontraindikován (viz bod 4.3).

Svalová slabost
Klobazam může zapříčinit svalovou slabost. Pacienti s preexistující svalovou slabostí nebo spinální či cerebelární ataxií mají být pečlivě sledování a může být nutné snížit dávku.
U pacientů s myastenia gravis je klobazam kontraindikován.

Porucha funkce ledvin a jater
Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo jater mohou mít zvýšenou citlivost na působení klobazamu a vyšší sklon k výskytu nežádoucích účinků. Může být proto nutné postupně snížit dávku při pečlivém sledování. Při dlouhodobé léčbě klobazamem musí být pravidelně kontrolována funkce ledvin i jater.

Starší pacienti
U starších pacientů, kteří jsou více vnímaví k nežádoucím účinkům, jako je ospalost, závratě a svalová slabost, existuje zvýšené riziko pádu a závažného zranění. Doporučuje se snížit dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Tolerance u epilepsie
Při použití benzodiazepinů (včetně přípravku Frisium) v léčbě epilepsie je nutné vzít v úvahu možnost snížení účinku antikonvulziv (rozvoj tolerance).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19
U pomalých metabolizátorů CYP2C19 se oproti rychlým metabolizátorům očekávají zvýšené hladiny aktivního metabolitu N-desmethylklobazamu. Může být nutné upravit dávku přípravku Frisium (nízká úvodní dávka a pečlivá titrace dávky)(viz bod 5.2).

Suicidální myšlenky/pokus o sebevraždu/sebevražda a deprese
Některé epidemiologické studie naznačují zvýšený výskyt sebevražedných myšlenek, pokusů o sebevraždu a sebevražd u pacientů s depresí nebo bez deprese a léčených benzodiazepiny a jinými hypnotiky, včetně klobazamu. Příčinná souvislost však nebyla stanovena (viz bod 4.8).

Souběžné užívání kanabidiolu
Souběžné užívání klobazamu s léčivými a neléčivými přípravky obsahujícími kanabidiol, může vést ke zvýšené expozici N-desmethylklobazamu, která vede ke zvýšenému výskytu somnolence a sedace. Může být nezbytná úprava dávky klobazamu. Neléčivé přípravky obsahující kanabidiol se nesmí užívat v kombinaci s klobazamem, protože obsahují neznámá množství kanabidiolu a mají různou kvalitu (viz body 4.5 a 5.2).

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Alkohol
Současné požívání alkoholu může zvýšit biologickou dostupnost klobazamu o 50 %, a tudíž vede ke zvýšení jeho účinků (viz bod 4.4).

Látky tlumící centrální nervový systém
Především v případech, kdy je klobazam podáván ve vyšších dávkách, je možné očekávat vzájemně potencující účinek při současném užívání s léky tlumícími centrální nervový systém

(antipsychotika, anxiolytika, některá antidepresiva, antikonvulziva, sedativní antihistaminika, anestetika, hypnotika nebo opioidy či jiná sedativa). Zvláštní opatrnosti je také zapotřebí při podávání klobazamu při intoxikacích těmito látkami nebo lithiem.

Opioidy
Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Frisium), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

Antikonvulziva
Jestliže je klobazam podáván spolu s antikonvulzivy při léčbě epilepsie, musí být jeho dávka upravována na základě pravidelného lékařského vyšetření (monitorování EEG) z důvodu možných interakcí se základní antikonvulzivní medikací.

U pacientů současně léčených kyselinou valproovou může dojít k mírnému až středně závažnému zvýšení plasmatické koncentrace kyseliny valproové.
U pacientů užívajících klobazam současně s fenytoinem se může zvýšit plasmatická hladina fenytoinu.

Pokud je to možné, doporučuje se monitorovat hladiny kyseliny valproové nebo fenytoinu v krvi.
Karbamazepin a fenytoin mohou způsobit zvýšení metabolické konverze klobazamu na aktivní metabolit N-desmetylklobazam.

Stiripentol zvyšuje plasmatickou hladinu klobazamu a jeho metabolitu N-desmetylklobazamu prostřednictvím inhibice CYP3A4 a CYP2C19. Doporučuje se monitorovat hladinu klobazamu v krvi
před zahájením léčby stiripentolem a pak jedenkrát po dosažení ustálené koncentrace, tj. přibližně po 2 týdnech.

Opioidní analgetika
Při současném užívání opioidních analgetik s klobazamem může dojít k zesílení možné euforie, což může vést k psychické závislosti.

Myorelaxancia
Účinky myorelaxancií a oxidu dusného mohou být zesíleny.

Inhibitory CYP2C19
Silné a středně silné inhibitory CYP2C19 mohou zvyšovat expozici aktivním metabolitem klobazamu, N-desmetylklobazamem (N-CLB). Při současném podávání se silnými inhibitory CYP2C19 (např. flukonazol, fluvoxamin, tiklopidin) nebo středně silnými inhibitory CYP2C19 (např. omeprazol) může být nutné upravit dávkování klobazamu (viz bod 5.2).

Kanabidiol
Při současném podávání kanabidiolu a klobazamu dochází k obousměrným farmakokinetickým interakcím. Na základě studie se zdravými dobrovolníky může v kombinaci s kanabidiolem dojít ke zvýšení hladiny (3 až 4násobnému) N-desmethylklobazamu (aktivního metabolitu klobazamu), pravděpodobně zprostředkovanému inhibicí CYPP2C19. Zvýšené systémové hladiny těchto léčivých látek mohou vést ke zvýšeným farmakologickým účinkům a ke zvýšení nežádoucích účinků. Současné užívání kanabidiolu a klobazamu zvyšuje výskyt somnolence a sedace. Pokud doje k somnolenci a sedaci při současném podávání klobazamu a kanabidiolu, je třeba zvážit snížení dávky klobazamu.

Substráty CYP2D6
Klobazam je slabým inhibitorem CYP2D6 (viz bod 5.2). Může být nutné upravit dávkování látek

metabolizovaných CYP2D6 (např. dextrometorfan, pimozid, paroxetin, nebivolol).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O podávání přípravků s obsahem klobazamu těhotným ženám existují omezené údaje. Velké množství údajů získaných z kohortových studií však neprokázalo výskyt závažných malformací po expozici benzodiazepinům během prvního trimestru těhotenství, avšak v některých kontrolovaných případových studiích s benzodiazepiny byl pozorován výskyt rozštěpu rtu a patra.

Klobazam se nedoporučuje užívat během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Klobazam prostupuje placentou. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku mají být informovány o rizicích a prospěšnosti užívání klobazamu během těhotenství.

Ženy ve fertilním věku mají být instruovány, aby kontaktovaly svého lékaře ohledně přerušení léčby přípravkem, pokud otěhotní, nebo plánují otěhotnět. Pokud má léčba klobazamem pokračovat, je třeba užívat nejnižší účinnou dávku klobazamu.

Po podání benzodiazepinů během druhého a/nebo třetího trimestru těhotenství byly popsány případy snížené pohyblivosti a variability srdeční frekvence plodu.

Pokud je klobazam podáván během pozdní fáze těhotenství nebo během porodu, lze očekávat účinky na novorozence, jako je respirační deprese (včetně respirační tísně a apnoe), známky sedace, hypotermie, hypotonie a obtíže s příjmem potravy (tzv. „floppy infant syndrom“).

U dětí narozených matkám, které užívaly dlouhodobě benzodiazepiny během posledních stadií těhotenství, se může navíc vyvinout fyzická závislost a může u nich v postnatálním období vzniknout riziko rozvoje abstinenčních příznaků. V postnatálním období se doporučuje odpovídající sledování novorozence.

Kojení
Frisium se nesmí užívat během kojení, protože přestupuje do mateřského mléka (viz bod 5.2).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Některé nežádoucí účinky (např.: sedace, svalová slabost) mohou značně ovlivnit pacientovu schopnost se soustředit a jeho reakce.
To platí ve zvýšené míře při současném požívání alkoholu.
Z těchto důvodů má být řízení motorových vozidel, obsluha strojů a jiná nebezpečná činnost úplně vyloučena, zejména první den léčby. Rozhodnutí v každém individuálním případě závisí na ošetřujícím lékaři s ohledem na individuální reakce a na dávkování.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000), velmi vzácné (< 1/10000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy metabolismu a výživy
Časté: snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy

Časté: podrážděnost, agresivita, neklid, deprese (již existující deprese může být odhalena během léčby benzodiazepiny), léková tolerance (především u dlouhodobého užívání), agitovanost

Méně časté: abnormální chování, stavy zmatenosti, úzkost, emoční chudost, bludy, noční můry, ztráta libida (především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání, je reverzibilní)

Není známo: závislost (především u dlouhodobého podávání, viz bod 4.4), nespavost na počátku léčby, poruchy spánku, halucinace, psychotické poruchy, sebevražedné představy

Poruchy nervového systému
Velmi časté: somnolence (především na počátku léčby a při podávání vysokých dávek)

Časté: sedace, závrať, poruchy pozornosti, poruchy řeči (bradyartrie/dysartrie, především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání, je reverzibilní), bolest hlavy, třes, ataxie

Méně časté: amnézie (může být spojena s abnormálním chováním), poruchy paměti, anterográdní amnézie (při normálním dávkování, především však při vyšších dávkách)

Není známo: poruchy chování, porušený stav vědomí (především u starších pacientů, může být spojeno s poruchami dýchání), nystagmus (především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání), porucha chůze (především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání, je reverzibilní), pomalá odpověď na podněty

Poruchy oka
Méně časté: diplopie (především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání, je reverzibilní)

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy
Není známo: respirační deprese, respirační selhání (především u pacientů s již existující zhoršenou dechovou funkcí, např. pacienti s bronchiálním astmatem nebo poškozením mozku) (viz body 4.3 a 4.5)

Gastrointestinální poruchy
Časté: Sucho v ústech, zácpa, nauzea

Poruchy kůže a podkožní tkáně
Méně časté: vyrážka
Není známo: kopřivka, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (včetně několika případů s fatálním koncem) (viz bod 4.4)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
Není známo: svalové spasmy, svalová slabost (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
Velmi časté: únava (především na začátku léčby a při podávání vyšších dávek)

Není známo: hypotermie

Vyšetření
Méně časté: zvýšení tělesné hmotnosti (především při vyšších dávkách nebo dlouhodobém užívání)

Poranění, otravy a procedurální komplikace
Méně časté: pád (viz bod 4.4)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to

pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:
Státní ústav pro kontrolu léčiv Šrobárova 48
10041 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Předávkování a intoxikace benzodiazepiny (včetně klobazamu) může vést k útlumu centrálního nervového systému, který je spojen s ospalostí, zmateností, letargií a s pravděpodobnou progresí do ataxie, respiračního útlumu, hypotenze a vzácněji kómatu. Riziko fatálního průběhu je zvýšeno v případech, kdy k otravě dojde v kombinaci s jinými látkami tlumícími nervový systém včetně alkoholu.

Léčba
Kromě kontroly dýchání, tepové frekvence a krevního tlaku je indikován výplach žaludku, intravenózní náhrada tekutin a všeobecná podpůrná opatření.

Musí být možnost zvládnutí takových komplikací, jako je obstrukce dýchacích cest nebo respirační insuficience.

Hypotenzi lze léčit náhradou plasmy a podáním sympatomimetik.
Sekundární eliminace klobazamu (forsírovanou diurézou nebo hemodialýzou) je neúčinná.

K posouzení účinnosti současného podání cholinergika fysostigminu nebo antagonisty benzodiazepinu flumazenilu nejsou dostatečné zkušenosti.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: anxiolytika, benzodiazepinové deriváty, ATC kód: N05BA09

Trankvilizující účinek
V experimentálních modelech s různými zvířecími druhy byl prokázán výrazný trankvilizující účinek klobazamu. V terapeutických dávkách dochází k trankvilizujícímu účinku bez snížení motoriky.
Ovlivnění motorické koordinace
Stejně jako ostatní benzodiazepiny ovlivňuje i klobazam svalovou koordinaci. Na rozdíl od ostatních látek, např. diazepamu nebo chlordiazepoxidu, ji podstatně méně snižuje.
Antikonvulzivní účinek
U různých zvířecích modelů byl prokázán antikonvulzivní účinek klobazamu větší, než byl pozorován u chlordiazepoxidu.
Analgetický účinek a potenciace anestezie
Klobazam vede po podání různých barbiturátů u myší k prodloužení trvání anestezie. Také účinek alkoholu byl prodloužen.
U tří různých testů bolesti se prokázal analgetický účinek klobazamu.
Vliv na kardiovaskulární systém
U různých zvířecích druhů byl testován účinek klobazamu na kardiovaskulární systém. Přitom se při 20 - 200násobném podání dávky odpovídající lidské dávce projevilo nepatrné ovlivnění kardiovaskulárního systému ve formě mírného snížení krevního tlaku, tepové a dechové frekvence.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Klobazam je ve vodě téměř nerozpustný (1 : 12 500), jeho relativní dělicí koeficient je asi 9 (N-oktanol/fosfát pufr: pH 7,4).
Klobazam se po perorálním podání rychle a extenzivně vstřebává. Relativní biologická dostupnost klobazamu ve formě tobolek, tablet nebo roztoku (v propylenglykolu) není signifikantně rozdílná. Maximální plasmatické koncentrace (T_{max}) je dosaženo po 0,5 - 4 hodinách.
Podání tablet klobazamu s jídlem nebo podání rozdrcených tablet v jablečné šťávě zpomalí rychlost absorpce přibližně o 1 hodinu, ale na celkový rozsah absorpce nemá vliv. Klobazam je možné užívat s jídlem i bez jídla.
Současné požití alkoholu zvyšuje biologickou dostupnost klobazamu o 50 %.

Distribuce
Po jednorázovém podání 20 mg klobazamu interindividuální maximální plasmatické koncentrace silně kolísají (222 - 709 ng/ml během 0,25 - 4 hod). Klobazam je lipofilní a je rychle distribuován do celého těla. Dle farmakokinetické populační analýzy byl zdánlivý distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 102 l. Přibližně 80 - 90 % se váže na plasmatické proteiny.
Klobazam se po podání dvakrát denně kumuluje zhruba 2 - 3násobně do dosažení ustáleného stavu, zatímco jeho aktivní metabolit N-desmetylklobazam (N-CLB) se kumuluje zhruba 20násobně. Ustálené koncentrace je dosaženo přibližně po dvou týdnech.

Biotransformace
Klobazam se rychle a ve velké míře metabolizuje v játrech. Hlavním způsobem metabolizace je demetylace na N-desmetylklobazam, která je zprostředkována enzymy CYP3A4 a v menším rozsahu CYP2C19. N-CLB je aktivním metabolitem a hlavním metabolitem v lidské plasmě. Podléhá další biotransformaci v játrech cestou CYP2C19 za vzniku 4-hydroxy-N-desmetylklobazamu.
U pomalých metabolizátorů CYP2C19 byla zjištěna 5násobně vyšší plasmatická koncentrace N-CLB než u rychlých metabolizátorů.
Klobazam je slabým inhibitorem CYP2D6. Současné podávání s dextrometorfanem vede ke zvýšení AUC dextrometorfanu o 90 % a ke zvýšení C_{max} dextrometorfanu o 59 %.

Eliminace
Podle populační farmakokinetické analýzy je odhadovaná plasmatická eliminace klobazamu 36 hodin a N-desmetylklobazamu 79 hodin.

Klobazam je odbouráván především v játrech a následně vylučován ledvinami. Dle bilanční studie je přibližně 80 % podané dávky vyloučeno močí a 11 % stolicí. V nezměněné formě se ledvinami vyloučí méně než 1 % klobazamu a méně než 10 % N-desmetylklobazamu.

Zvláštní populace
Klobazam přechází přes placentu a do mateřského mléka. V obou případech v krvi plodu i v mateřském mléce lze nalézt účinné koncentrace.

- Starší pacienti

U starších pacientů byla pozorována snížená clearance po perorálním podání, terminální poločas byl prodloužený a distribuční objem zvýšený. Při opakovaném podávání léčivé látky to může vést k její vyšší kumulaci než u mladších pacientů. Vliv věku na clearance a kumulační profil klobazamu je patrný též u aktivního metabolitu.

- Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je zvýšený distribuční objem klobazamu a prodloužený terminální poločas.

- Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin byly pozorovány mírně zvýšené plasmatické hladiny. Terminální poločas je do značné míry nezávislý na funkci ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní a chronická toxicita
Ve studiích akutní toxicity u myší, potkanů, králíků a morčat byly pozorovány následující příznaky: sedace, ataxie, ztráta reflexů a hypotermie.

V osmnáctiměsíční studii u potkanů v rozmezí dávek 12 až 1000 mg/kg tělesné hmotnosti denně bylo zaznamenáno na dávce závislé snížení spontánní aktivity a ve skupině s nejvyššími dávkami snížený přírůstek tělesné hmotnosti, útlum dechu a hypotermie.

Ve dvanáctiměsíční studii u psů v rozmezí dávek 2,5 - 80 mg/kg tělesné hmotnosti denně byla pozorována na dávce závislá sedace, somnolence, ataxie a lehký třes. Podobné účinky byly pozorovány u opic v rozmezí dávek 2,5 - 20 mg/kg tělesné hmotnosti klobazamu denně per os.

Genotoxicita a kancerogenita
U klobazamu nebyly prokázány genotoxické a mutagenní účinky.

U potkanů, kteří dostávali nejvyšší dávku (100 mg/kg tělesné hmotnosti), došlo ke statisticky významnému nárůstu adenomů z folikulárních buněk. Klobazam, stejně jako jiné benzodiazepiny, vede u potkanů k zvýšení aktivity štítné žlázy. Tyto změny nebyly pozorovány u jiných živočišných druhů.

Reprodukční toxicita
V studii fertility u potkanů byl klobazam podáván perorálně (50, 350 nebo 750 mg/kg/den) samcům a samicím před a během páření. U samic se pokračovalo v podávání do gestačního dne 6. Dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) z hlediska fertility a raného embryonálního vývoje potkanů byla 750 mg/kg/denně. Hodnoty expozice (AUC) klobazamu a jeho hlavního aktivního metabolitu N-desmetylklobazamu v plasmě při této dávce byly nižší, než jsou tyto hodnoty u člověka při maximální doporučené denní dávce 60 mg/den.

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů, ve které byl klobazam (150, 450 nebo 750 mg/kg/den) podáván perorálně březím samicím v období organogeneze, se při všech dávkách zvýšila embryofetální úmrtnost a incidence kosterních změn u plodů. Nejnižší dávka (150 mg/kg/den) vyvolávající vývojovou toxicitu u potkanů byla spojena s nižšími hodnotami plazmatické expozice (AUC) klobazamu a desmethylklobazamu, než jsou tyto hodnoty u člověka při maximální doporučené denní dávce 60 mg/den.

Ve studii embryofetálního vývoje u králíků, ve které byl klobazam (10, 30 nebo 75 mg/kg/den) podáván perorálně březím samicím během období organogeneze, vedlo podávání ke snížení hmotnosti plodu a zvýšenému výskytu malformací plodu (viscerálních i kosterních) u středních a vyšších dávek a ke zvýšení embryofetální mortality u vysokých dávek. Při všech dávkách byl zvýšený výskyt změn plodu. Nejvyšší testovaná dávka byla spojena se závažnou maternální toxicitou (ataxií, sníženou aktivitou a mortalitou). Dávka NOAEL z hlediska embryofetální toxicity u králíků (10 mg/kg/den) byla spojena s nižšími hodnotami plazmatické expozice klobazamu a desmetylklobazamu, než jsou tyto hodnoty u člověka při maximální doporučené dávce 60 mg/den.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů, ve které byl klobazam (50, 350 nebo 750 mg/kg/den) podáván perorálně během období březosti a kojení, vedlo podávání ke zvýšené embryofetální mortalitě u vysokých dávek, sníženému přežití mláďat u středních a vysokých dávek i ke změnám v chování potomstva (pohybové aktivity) u všech dávek. Nejnižší dávka ovlivňující pre-a postnatální vývoj u potkanů (50 mg/kg/den) byla spojena s nižšími hodnotami plazmatické expozice klobazamu a N-desmetylklobazamu, než jsou tyto hodnoty u člověka při maximální doporučené dávce 60 mg/den.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, mastek, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní podmínky pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička.
Velikost balení: 20 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

do 29. 6. 2024
Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika
od 30. 6. 2024
Atnahs Pharma Netherlands B. V.
Herikerbergweg 88,1101 CM Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

70/177/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 3. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 19. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 3. 2024