

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Frisium 10, 10 mg tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 10 mg klobazamu (*Clobasamum*).

Produkt zawiera laktozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Okrągłe, obustronnie wypukłe, białe tabletki z rowkiem dzielącym na jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ostre i przewlekłe stany lękowe, szczególnie wyrażające się: wzmożonym lękiem, napięciem, wewnętrznym niepokojem, podnieceniem, rozdrażnieniem, zaburzeniami snu pochodzenia emocjonalnego, psychowegetatywnymi i psychosomatycznymi zaburzeniami (np. w obrębie układu krążenia lub układu pokarmowego).

W przypadkach zaburzeń psychowegetatywnych i psychosomatycznych należy wykluczyć przyczyny pochodzenia organicznego.

Przed podjęciem leczenia stanów lękowych połączonych z zaburzeniami nastroju należy najpierw ustalić, czy u pacjenta nie występują zaburzenia depresyjne wymagające dodatkowego lub odmiennego leczenia.

Produkt leczniczy można również stosować jako wspomagający (dodatkowy) w padaczce, w której dotychczasowe leczenie przeciwdrgawkowe nie dało zadowalających wyników.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy może być stosowany tylko na zlecenie lekarza.

##### Dawkowanie w leczeniu stanów lękowych:

*Dorośli:* zalecana dawka początkowa wynosi zwykle 20 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 30 mg. Nie zaleca się przekraczania całkowitej dawki dobowej wynoszącej 30 mg.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* ze względu na możliwość nasilenia działania leku i zwiększoną podatność na wystąpienie działań niepożądanych, wymagane jest zastosowanie małej dawki początkowej i następnie stopniowe zwiększanie dawki przy uważnej obserwacji pacjenta (patrz punkt 4.4). Dobowa dawka podtrzymująca od 10 do 15 mg jest najczęściej wystarczająca.

Po uzyskaniu poprawy, dawkę leku można zmniejszyć.  
Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem.

Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy i nie powinien przekraczać 8-12 tygodni (włączając w to okres stopniowego zmniejszania dawki). Pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie, a następnie w regularnych odstępach, w celu ustalenia konieczności dalszego leczenia.

W szczególnych przypadkach może być konieczne dłuższe stosowanie niż maksymalny zalecany okres. Nie wolno przedłużać leczenia bez dokonania ponownej oceny stanu klinicznego pacjenta przez specjalistę. Zaleca się unikania przedłużonych okresów stosowania leku bez przerwy, ponieważ może to prowadzić do uzależnienia.

Jeżeli klobazam stosowany był przez dłuższy okres, nie należy nagle przerywać podawania produktu leczniczego. Zmniejszenie dawki powinno następować stopniowo, pod kontrolą lekarza, aby uniknąć wystąpienia objawów odstawienia (patrz punkt 4.4.).

Dawkowanie w leczeniu padaczki w skojarzeniu z jednym lub wieloma lekami przeciwdrgawkowymi  
*Dorośli*: zaleca się rozpoczęcie leczenia od małej dawki początkowej (od 5 do 15 mg na dobę) i, jeśli to konieczne, stopniowe jej zwiększanie do maksymalnej dawki dobowej ok. 80 mg.

*Dzieci w wieku 6 lat i starsze*: zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki początkowej 5 mg na dobę. Dawka podtrzymująca wynosząca od 0,3 do 1 mg/kg mc. zwykle jest wystarczająca. U dzieci może występować zwiększona podatność na działania niepożądane, co wymaga stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą. Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez wnikliwej oceny konieczności stosowania tych leków (patrz punkt 4.3).

Nie ma zaleceń dotyczących dawkowania klobazamu u dzieci poniżej 6 roku życia w związku z brakiem odpowiedniej postaci zapewniającej bezpieczeństwo stosowania i właściwe dawkowanie.

*Pacjenci w podeszłym wieku*: u pacjentów w podeszłym wieku może występować zwiększona podatność na działania niepożądane, co wymaga zastosowania niskich dawek początkowych oraz stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.4).

Jeżeli dawka dobową jest podzielona, większą jej część należy przyjmować wieczorem.  
Dawki do 30 mg mogą być również przyjmowane jednorazowo wieczorem.

Czas trwania leczenia: pacjenta należy poddać ponownej ocenie po okresie nie dłuższym niż 4 tygodnie, a następnie w regularnych odstępach czasu, w celu ustalenia potrzeby dalszego leczenia.

Przed całkowitym odstawieniem leku, również w przypadku braku działania terapeutycznego, dawkę należy stopniowo zmniejszać, ponieważ w czasie zbyt szybkiego zmniejszania dawki mogą pojawić się napady drgawkowe i inne objawy odstawienia.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby*: u tych pacjentów możliwe jest nasilenie działania leku oraz zwiększona podatność na wystąpienie działań niepożądanych, co wymaga zastosowania niskich dawek początkowych oraz stopniowego zwiększania dawki prowadzonego pod ścisłą kontrolą (patrz punkt 4.4).

#### Sposób podawania

Tabletki można przyjmować w całości lub kruszone i zmieszane z musem jabłkowym (patrz punkt 5.2).

Tabletki 10 mg można podzielić na równe dawki po 5 mg.

Klobazam może być podawany niezależnie od posiłków (patrz punkt 5.2).

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować leku w przypadku:

- nadwrażliwości na klobazam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- pacjentów z *myasthenia gravis* (ryzyko pogłębienia osłabienia siły mięśniowej),
- pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z zespołem bezdechu śródsewnego (ryzyko pogorszenia),
- pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (ryzyko wywołania encefalopatii),
- kobiet karmiących piersią.

Benzodiazepin nie wolno podawać dzieciom bez starannej oceny konieczności stosowania tych leków. Nie wolno stosować leku Frisium 10 u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 6 lat, z wyjątkiem szczególnych przypadków leczenia drgawek z bezwzględnyimi wskazaniami.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Myśli samobójcze/próby samobójcze/samobójstwo i depresja  
Niektóre badania epidemiologiczne sugerują zwiększoną częstość wystąpienia myśli samobójczych, prób samobójczych i samobójstw u pacjentów z depresją lub bez, leczonych benzodiazepinami i innymi lekami nasennymi, w tym klobazamem, jednak związek przyczynowy nie został ustalony (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność w wypadku stosowania benzodiazepin u osób z zaburzeniami osobowości ze względu na ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych.

- Alkohol  
Podczas leczenia klobazamem zaleca się unikanie picia alkoholu (zwiększone ryzyko nadmiernego uspokojenia i innych działań niepożądanych) (patrz punkt 4.5).

- Ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem opioidów i benzodiazepin  
Jednoczesne stosowanie benzodiazepin, w tym klobazamu, z opioidami może powodować uspokojenie, depresję oddechową, śpiączkę i śmierć. Ze względu na te zagrożenia, równoczesne stosowanie opioidów i benzodiazepin jest możliwe tylko u pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia są niewystarczające.  
Jeśli zostanie podjęta decyzja o podawaniu klobazamu jednocześnie z opioidami, należy przepisywać leki w najmniejszej skutecznej dawce i na najkrótszy możliwy czas równoczesnego stosowania, należy monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów depresji oddechowej oraz uspokojenia (patrz punkt 4.5).

- Amnezja  
Podczas stosowania benzodiazepin, nawet w przypadku zalecanej dawki, a szczególnie przy większych dawkach, może wystąpić amnezja następcza.

- Uzależnienie  
W przypadku nagłego przerwania podawania benzodiazepin może wystąpić zjawisko tzw. „odbicia” oraz zespół odstawienia.

Charakterystyczne dla zjawiska odbicia jest ponowne wystąpienie nasilonych objawów, które pierwotnie prowadziły do zastosowania leczenia produktem Frisium 10 (np. stany lękowe, napady drgawkowe). Mogą towarzyszyć temu takie reakcje jak nagle zmiany nastroju, niepokój, zaburzenia

snu oraz niepokój.

Stosowanie benzodiazepin, w tym Frisium 10, może prowadzić do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Ryzyko zwiększa się wraz z wielkością dawki i długością okresu leczenia. Jednak ryzyko to jest obecne nawet, gdy pacjent przyjmuje codziennie klobazam przez okres zaledwie kilku tygodni i to nie tylko w bardzo dużych, ale także i terapeutycznych dawkach. Ryzyko to wzrasta u pacjentów ze skłonnościami do uzależnienia od alkoholu lub leków.

Należy rozważyć korzyści leczenia w stosunku do ryzyka rozwoju uzależnienia w przypadku długotrwałego stosowania leku.

Jeśli rozwinię się uzależnienie fizyczne, nagłe zakończenie leczenia klobazamem może prowadzić do wystąpienia objawów odstawienia. Należą do nich bóle głowy, zaburzenia snu, częstsze występowanie marzeń sennych, nasilony lęk, stany napięcia, niepokój, dezorientacja i pobudzenie, utrata poczucia rzeczywistości, depersonalizacja, omamy, psychozy objawowe (np. delirium z odstawienia), drętwienie i mrowienie kończyn, bóle mięśni, drżenie, pocenie się, nudności, wymioty, wyostrozony słuch, nadwrażliwość na światło, dźwięk i kontakt fizyczny oraz napady drgawkowe.

Zespół odstawienia może także wystąpić po nagłej zmianie leczenia benzodiazepiną o długim czasie działania (np. Frisium 10) na benzodiazepinę o krótkim czasie działania.

U pacjentów z uzależnieniem od alkoholu lub leków w wywiadzie istnieje zwiększone ryzyko rozwoju uzależnienia od klobazamu, tak jak od innych benzodiazepin.

#### - Ciężkie reakcje skórne

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych, w tym zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznej martwicy naskórka (TEN) podczas stosowania klobazamu zarówno u dzieci, jak i dorosłych. Większość zgłoszonych przypadków dotyczyła jednoczesnego stosowania innych leków, w tym leków przeciwpadaczkowych, które mogą wywołać ciężkie reakcje skórne. Wystąpienie SJS lub TEN może prowadzić do zgonu. Pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów SJS lub TEN, zwłaszcza w pierwszych 8 tygodniach leczenia. Stosowanie klobazamu należy natychmiast przerwać w razie podejrzenia SJS lub TEN. Jeśli wystąpią objawy sugerujące SJS lub TEN, lek ten nie powinien być już nigdy stosowany, należy rozważyć zastosowanie innych metod leczenia (patrz punkt 4.8).

#### - Depresja oddechowa

Klobazam może powodować zahamowanie ośrodka oddechowego, szczególnie stosowany w dużych dawkach. Dlatego należy obserwować czynność układu oddechowego u pacjentów z przewlekłą lub ostrą niewydolnością oddechową. Niekiedy może być konieczne zmniejszenie dawki klobazamu. Klobazam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową (patrz punkt 3).

#### - Osłabienie mięśni

Klobazam może powodować osłabienie mięśni. Dlatego u pacjentów z istniejącym w przeszłości osłabieniem mięśni, ataksją pochodzenia rdzeniowego lub mózdkowego konieczna jest specjalna obserwacja i jeśli konieczne, zmniejszenie dawki. Klobazam jest przeciwwskazany u pacjentów z *myasthenia gravis* (patrz punkt 3).

#### - Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby następuje nasilenie działania leku oraz zwiększona podatność na wystąpienie działań niepożądanych i może być konieczne zmniejszenie dawki leku. W razie długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować czynność nerek i wątroby.

#### - Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku, ze względu na zwiększoną podatność na działania niepożądane, takie jak: senność, zawroty głowy, osłabienie mięśni, istnieje zwiększone ryzyko upadku, mogące skutkować

poważnym urazem. Zaleca się zmniejszenie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

- Tolerancja w padaczce

Podczas leczenia padaczki z użyciem benzodiazepin, w tym klobazamu, należy zachować szczególną ostrożność i zwrócić uwagę na możliwość zmniejszenia działania przeciwdrgawkowego (wystąpienie tolerancji) podczas leczenia.

- Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19

U pacjentów wolno metabolizujących leki z udziałem izoenzymu CYP2C19, spodziewany jest wzrost stężenia aktywnego metabolitu N-demetyloklobazamu w porównaniu do pacjentów szybko metabolizujących. Może być konieczne dostosowanie dawkowania klobazamu (np. uważne dostosowanie niskiej dawki początkowej) (patrz punkt 5.2).

Ze względu na zawartość laktozy, produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

- Jednoczesne stosowanie kannabidiolu

Jednoczesne stosowanie klobazamu z produktami leczniczymi i nieleczniczymi zawierającymi kannabidiol może powodować wzrost narażenia na N-demetyloklobazam, prowadząc do zwiększonej częstości występowania senności i sedacji. Konieczne może okazać się dostosowanie dawkowania klobazamu. Nie wolno stosować produktów nieleczniczych zawierających kannabidiol w połączeniu z klobazamem, ponieważ zawierają one nieznaną ilość kannabidiolu oraz są różnej jakości (patrz punkt 4.5 i 5.2).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

- Leki hamujące ośrodkowy układ nerwowy

Szczególnie gdy klobazam jest podawany w większych dawkach, może dojść do nasilenia jego depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwpysychotycznych, leków przeciwłękowych, leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwdrgawkowych, leków przeciwhistaminowych o działaniu sedatywnym, środków znieczulających, leków nasennych, opioidowych leków przeciwbólowych lub innych leków o działaniu sedatywnym. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania klobazamu u pacjentów, u których wystąpiło zatrucie wyżej wymienionymi lekami lub litem.

- Opioidy

Jednoczesne stosowanie benzodiazepin, w tym klobazamu, i opioidów zwiększa ryzyko uspokojenia, depresji oddechowej, śpiączki i śmierci z powodu nasilenia hamującego działania na ośrodkowy układ nerwowy. Dawka graniczna i czas trwania jednoczesnego stosowania benzodiazepin i opioidów, patrz punkt 4.4.

- Leki przeciwdrgawkowe

W razie jednoczesnego stosowania klobazamu i leków przeciwdrgawkowych w leczeniu padaczki konieczne jest dostosowanie dawki produktu leczniczego Frisium 10 pod kontrolą lekarską (monitorowanie EEG), ponieważ mogą wystąpić interakcje z podstawowymi lekami przeciwpadaczkowymi stosowanymi przez pacjenta.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i klobazamu może powodować niewielkie do umiarkowanego zwiększenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu. Stężenie fenytoiny w osoczu może się zwiększyć, gdy pacjenci są jednocześnie leczeni klobazamem. W takich

przypadkach należy, w miarę możliwości, kontrolować stężenie jednocześnie stosowanego kwasu walproinowego lub fenytoiny w osoczu.

Karbamazepina i fenytoina mogą zwiększać metaboliczne przekształcenie klobazamu do czynnego metabolitu N-demetyloklobazamu.

Stiripentol poprzez hamowanie CYP3A4 i CYP2C19 zwiększa stężenie klobazamu i jego aktywnego metabolitu N-demetyloklobazamu w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia klobazamu we krwi przed rozpoczęciem leczenia stiripentolem, a następnie po osiągnięciu stężenia stanu stacjonarnego, tj. po około 2 tygodniach.

- Alkohol

Jednoczesne picie alkoholu podczas stosowania klobazamu może spowodować zwiększenie jego biodostępności o 50% (patrz punkt 5.1) i w związku z tym prowadzić do nasilenia działania klobazamu (patrz punkt 4.4).

- Opioidowe leki przeciwbólowe

W razie stosowania klobazamu jednocześnie z opioidowymi lekami przeciwbólowymi, może dojść do nasilenia euforii, co może prowadzić do zwiększenia uzależnienia psychicznego.

- Leki zwiotczające mięśnie

Klobazam może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie oraz podtlenku azotu.

- Leki hamujące izoenzym CYP2C19

Silne i umiarkowane inhibitory CYP2C19 mogą powodować wzrost narażenia na N-demetyloklobazam (N-CLB), aktywny metabolit klobazamu. Dostosowanie dawkowania klobazamu może być konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi (np. flukonazol, fluwoksamina, tiklopidyna) lub umiarkowanymi (np. omeprazol) inhibitorami CYP2C19 (patrz punkt 5.2).

- Kannabidiol

Podczas jednoczesnego stosowania kannabidiolu i klobazamu występują dwukierunkowe interakcje farmakokinetyczne. Na podstawie badania z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono, że podczas jednoczesnego stosowania klobazamu z kannabidiolem mogą wystąpić podwyższone stężenia (3 do 4-krotnie) N-demetyloklobazamu (aktywnego metabolitu klobazamu), prawdopodobnie za pośrednictwem inhibicji izoenzymu CYP2C19. Zwiększone ogólnoustrojowe stężenia tych substancji czynnych mogą prowadzić do nasilenia działań farmakologicznych i nasilenia działań niepożądanych leku. Jednoczesne stosowanie kannabidiolu i klobazamu powoduje wzrost częstości występowania senności i sedacji. Należy rozważyć obniżenie dawki klobazamu, jeśli wystąpi senność lub sedacja podczas jednoczesnego stosowania klobazamu z kannabidiolem.

- Substraty CYP2D6

Klobazam jest słabym inhibitorem CYP2D6 (patrz punkt 5.2). Konieczne może być dostosowanie dawki leków metabolizowanych przez CYP2D6 (np. deksmetorfan, pimozyd, paroksetyna, nebiwolol).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Dane dotyczące stosowania klobazamu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Niemniej jednak, duża liczba danych uzyskanych w badaniach kohortowych nie ujawniła dowodów na występowanie poważnych wad rozwojowych po ekspozycji na benzodiazepiny w pierwszym trymestrze ciąży. W niektórych badaniach kliniczno-kontrolnych zgłaszano jednak przypadki rozszczepu wargi i podniebienia.

Klobazam nie jest zalecany u kobiet w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Klobazam przenika przez łożysko. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ klobazamu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o zagrożeniach i korzyściach związanych ze stosowaniem klobazamu w czasie ciąży.

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w celu przerwania stosowania klobazamu, jeżeli znajdą w ciąży lub zamierzają zajść w ciążę. Jeśli leczenie klobazamem jest kontynuowane, należy go stosować w najmniejszej skutecznej dawce.

Przypadki zmniejszonej aktywności ruchowej płodu i zmienności rytmu serca płodu opisano po podaniu benzodiazepin w drugim i (lub) trzecim trymestrze ciąży.

Stosowanie klobazamu w późnym okresie ciąży lub podczas porodu może spowodować wystąpienie u noworodka depresji oddechowej (w tym niewydolności oddechowej i bezdechu), objawów sedacji, hipotermii, hipotonii i trudności z karmieniem (tzw. „zespół wiotkiego dziecka”).

Ponadto, u niemowląt, których matki w późnym okresie ciąży długotrwałe stosowały benzodiazepiny, może rozwinąć się uzależnienie fizyczne i wystąpić ryzyko zespołu odstawienia w okresie poporodowym. Zalecane jest odpowiednie monitorowanie noworodka w tym okresie.

### Karmienie piersią

Produktu leczniczego Frisium 10 nie należy stosować w okresie karmienia piersią, ponieważ substancja czynna (klobazam) przenika do mleka kobiecego (patrz punkt 5.2).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektóre działania niepożądane (np. sedacja, niepamięć, osłabienie siły mięśniowej) mogą zaburzać zdolność koncentracji i reakcji, i mieć przez to niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często ≥1/10</b>	<b>Często ≥1/100 do &lt;10</b>	<b>Niezbyt często ≥1/1 000 do &lt;1/100</b>	<b>Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)</b>
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		zmniejszenie apetytu		
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		drażliwość, agresja, niepokój,	nietypowe zachowanie, stan	uzależnienie (zwłaszcza podczas

		depresja (może ujawnić się istniejąca wcześniej depresja), tolerancja na lek (zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia), pobudzenie	splątania, lęk, urojenia, koszmary senne, zmniejszenie libido (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia; przemijające)	długotrwałego leczenia), trudności w zasypianiu, napady gniewu, omamy, reakcje psychotyczne, niska jakość snu, skłonności samobójcze
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	senność, szczególnie na początku leczenia oraz podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia	działanie uspokajające, zawroty głowy, zaburzenia koncentracji, spowolniona lub niewyraźna mowa / zaburzenia mowy (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia; przemijające), ból głowy, drżenie, ataksja	ubóstwo emocjonalne, amnezja (może być związana z nietypowym zachowaniem), zaburzenia pamięci, amnezja następcza (po typowych dawkach, ale szczególnie podczas stosowania leku w dużych dawkach)	zaburzenia poznawcze, zaburzenia świadomości (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, czasami z towarzyszącymi zaburzeniami oddychania), oczopląs (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia), zaburzenia chodu (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia; przemijające)
<b>Zaburzenia oka</b>			podwójne widzenie (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia; przemijające)	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				zahamowanie ośrodka oddechowego, niewydolność oddechowa (zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności oddechowych, np.



				w astmie oskrzelowej lub u pacjentów z uszkodzeniem mózgu) (patrz punkt 4.3 i 4.4).
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		suchość w jamie ustnej, nudności, zaparcia		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			Wysypka	pokrzywka; zespół Stevensa-Johnsona toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (w niektórych przypadkach mogące prowadzić do zgonu)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>				skurcze mięśni, osłabienie mięśni
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	zmęczenie, szczególnie na początku leczenia oraz podczas stosowania leku w dużych dawkach			spowolniona odpowiedź na bodźce, hipotermia
<b>Badania diagnostyczne</b>			zwiększenie masy ciała (zwłaszcza podczas stosowania leku w dużych dawkach lub długotrwałego leczenia)	
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			upadki (patrz punkt 4.4)	

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

## 4.9 Przedawkowanie

### Objawy przedmiotowe i podmiotowe przedawkowania

Przedawkowanie i zatrucie benzodiazepinami, w tym klobazamem, może powodować hamowanie ośrodkowego układu nerwowego z następującymi objawami: zawroty głowy, dezorientacja i senność, które mogą zaostrzyć się do takich objawów jak: ataksja, zahamowanie ośrodka oddechowego, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, a w rzadkich przypadkach - śpiączka. Objawy przedawkowania są bardziej nasilone i w pewnych okolicznościach mogą zagrażać życiu, gdy jednocześnie zastosowane zostały inne środki hamujące układ nerwowy, w tym alkohol.

### Postępowanie

W leczeniu przedawkowania należy brać pod uwagę wpływ innych leków.

Należy zastosować płukanie żołądka, dożylnie podawanie płynów oraz ogólne leczenie podtrzymujące, poza kontrolowaniem świadomości, czynności oddechowej, tętna i ciśnienia krwi.

Dostępna powinna być aparatura służąca do leczenia takich powikłań, jak niedrożność dróg oddechowych oraz niewydolność oddechu.

Obniżone ciśnienie krwi można przywrócić do normy poprzez uzupełnienie płynów ustrojowych, a w razie konieczności podanie leków sympatykomimetycznych.

Wtórna eliminacja klobazamu (przez diurezę wymuszoną lub hemodializę) nie jest skuteczna.

Ze względu na małe doświadczenie trudno jest ocenić skuteczność podawania fizostygminy (środka cholinergicznego) lub flumazenilu (antagonisty benzodiazepin).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Anksjolityki. Pochodne benzodiazepiny  
Kod ATC: N05BA09

Klobazam jest lekiem przeciwlękowym i przeciwdrgawkowym należącym do grupy benzodiazepin.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po podaniu doustnym klobazam wchłaniany jest szybko i w dużym stopniu. Względna dostępność biologiczna klobazamu nie różni się znacząco po podaniu kapsułek, tabletek lub roztworu (w glikolu propylenowym).

Maksymalne stężenie w osoczu ( $T_{max}$ ) osiągane jest w czasie od 30 minut do 4 godzin.

Podawanie klobazamu w postaci tabletek z pokarmem lub rozkruszonych w musie jabłkowym spowalnia tempo wchłaniania o około 1 godzinę, lecz nie wpływa na całkowity stopień wchłaniania. Klobazam może być podawany niezależnie od posiłków.

Jednoczesne picie alkoholu może zwiększyć o 50% dostępność biologiczną klobazamu.

### Dystrybucja

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg klobazamu występowały znaczne indywidualne wahania maksymalnego stężenia w osoczu od 222 do 709 ng/ml w czasie od 15 minut do 4 godzin po podaniu produktu leczniczego. Klobazam jest substancją lipofilową i ulega szybkiej dystrybucji w organizmie. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, pozorną objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 102 l oraz jest ona niezależna od stężenia powyżej przedziału terapeutycznego. Klobazam wiąże się z białkami osocza w około 80-90%.

Klobazam podawany dwa razy na dobę kumuluje się w ilości przewyższającej około 2 do 3-krotnie stan stacjonarny, podczas gdy aktywny metabolit N-demetyloklobazam (N-CLB) około 20-krotnie. Stężenia stani stacjonarnego osiągnane są w ciągu około 2 tygodni.

### Metabolizm

Klobazam jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Klobazam metabolizowany jest głównie w procesie demetylacji wątrobowej do N-demetyloklobazamu (N-CLB), za pośrednictwem CYP3A4 i w mniejszym stopniu CYP2C19. N-demetyloklobazam jest aktywnym metabolitem i głównym metabolitem krążącym znalezionym w ludzkim osoczu. N-demetyloklobazam podlega dalszej biotransformacji w wątrobie do 4-hydroksy-N-demetyloklobazamu, głównie za pośrednictwem CYP2C19. Osoby wolno metabolizujące leki z udziałem izoenzymu CYP2C19 wykazują 5-krotnie wyższe stężenie N-demetyloklobazamu w osoczu w porównaniu do osób szybko metabolizujących. Klobazam jest słabym inhibitorem CYP2D6. Jednoczesne podawanie z dekstrometorfanem prowadziło do wzrostu o 90% AUC i o 59% w wartościach  $C_{max}$  dla dekstrometorfanu.

### Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, okresy półtrwania w fazie eliminacji klobazamu i N-demetyloklobazamu w osoczu oszacowano na odpowiednio 36 godzin oraz 79 godzin.

Klobazam jest usuwany głównie poprzez metabolizm wątrobowy, a następnie wydalany przez nerki. W badaniu bilansu masy, około 80% podanej dawki zostało wykryte w moczu, a około 11% w kale. Mniej niż 1% niezmienionego klobazamu oraz mniej niż 10% niezmienionego N-demetyloklobazamu jest wydalane przez nerki.

### Szczególne grupy pacjentów

Klobazam przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka matki. Może osiągać terapeutyczne stężenia we krwi płodu oraz w mleku kobiecym.

*Pacjenci w podeszłym wieku:* U pacjentów w podeszłym wieku po podaniu doustnym występuje tendencja do zmniejszenia klirensu, końcowy okres półtrwania jest wydłużony i wzrasta objętość dystrybucji. Może to prowadzić, w przypadku stosowania kilku następujących po sobie dawek, do zwiększonego, w porównaniu do młodszych pacjentów, nagromadzenia leku. Wydaje się, że wpływ wieku na klirens i nagromadzenie klobazamu odnosi się także do aktywnego metabolitu.

*Zaburzenia czynności wątroby:* U pacjentów z ciężką chorobą wątroby, wzrasta objętość dystrybucji klobazamu i końcowy okres półtrwania jest wydłużony.

*Zaburzenia czynności nerek:* U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, stężenie klobazamu w osoczu jest zmniejszone, prawdopodobnie z powodu zaburzonej absorpcji leku, końcowy okres półtrwania jest w dużej mierze niezależny od czynności nerek.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność przewlekła:

Badania toksyczności przewlekłej u szczurów wykazały zależne od dawki zmniejszenie aktywności

spontanicznej w przypadku doustnego podawania klobazamu w zakresie dawek 12-1000 mg/kg mc. na dobę oraz po zastosowaniu największej dawki: zmniejszenie przyrostu masy ciała, zahamowanie ośrodka oddechowego i hipotermię.

U psów obserwowano początkowo zależne od dawki uspokojenie, senność, ataksję i niewielkie drżenia w zakresie dawek 2,5-80 mg/kg mc. na dobę. Następnie objawy te prawie całkowicie ustąpiły.

Podobne zależne od dawki działanie klobazamu obserwowano u małąp w zakresie dawek 2,5-20 mg/kg mc. na dobę.

#### Mutagenność:

Klobazam nie wykazuje genotoksycznego ani mutagennego działania.

#### Rakotwórczość:

W badaniach rakotwórczości w grupie szczurów otrzymujących największą dawkę klobazamu (100 mg/kg mc.) stwierdzono znaczny wzrost liczby gruczolaków komórek pęcherzykowych tarczycy.

Klobazam, podobnie jak inne benzodiazepiny, powoduje aktywację tarczycy u szczurów. Zmian takich nie obserwowano w badaniach u innych gatunków zwierząt.

#### Teratogenność:

W badaniach przeprowadzonych na myszach, szczurach i królikach wrażliwych na talidomid z zastosowaniem dawek dobowych do 100 mg/kg mc. nie wykazano teratogennego działania klobazamu.

W innym badaniu, w którym klobazam (150, 450, lub 750 mg/kg/dobę) podawano doustnie ciężarnym szczurom przez cały okres organogenezy, śmiertelność zarodków lub płodów i częstość występowania zmian kostnych u płodu były zwiększone po zastosowaniu każdej z dawek. Po zastosowaniu najniższej efektywnej dawki w tym badaniu (150 mg/kg/dobę) stężenie klobazamu i N-demetyloklobazamu w osoczu (AUC) było niższe niż uzyskiwane u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej im dawki wynoszącej 80 mg/dobę.

Doustne podawanie klobazamu (10, 30 lub 75 mg/kg/dobę) ciężarnym królikom przez cały okres organogenezy, spowodowało zmniejszenie masy płodów oraz zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych płodu (trzewne i szkieletowe) po zastosowaniu średnich i dużych dawek oraz zwiększenie śmiertelności zarodków i płodów po zastosowaniu dużej dawki. Częstość występowania zmian u płodów zwiększyła się po zastosowaniu każdej z dawek. Najwyższa badana dawka była związana z ciężką toksycznością u matek (śmiertelność). Dawka, dla której nie stwierdzano działania szkodliwego (NOAEL) w badaniu toksycznego wpływu na zarodki i płody u królików (10 mg/kg/dobę), wiązała się ze stężeniem klobazamu i N-demetyloklobazamu niższym niż uzyskiwane u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej im dawki wynoszącej 80 mg/dobę.

Dodatkowo, doustne podawanie klobazamu (50, 350 lub 750 mg/kg/dobę) szczurom w czasie ciąży i w okresie laktacji powodowało zwiększoną śmiertelność zarodków i płodów po zastosowaniu dużej dawki, obniżoną przeżywalność noworodków po zastosowaniu średnich i dużych dawek oraz zmiany zachowania u potomstwa (aktywność ruchowa) po zastosowaniu każdej z dawek. Po zastosowaniu najniższej efektywnej dawki w tym badaniu (50 mg/kg/dobę) stężenie klobazamu i N-demetyloklobazamu było niższe niż uzyskiwane u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej im dawki wynoszącej 80 mg/dobę.

#### Zaburzenia płodności:

W badaniach dotyczących reprodukcji prowadzonych na myszach z zastosowaniem dawek 200 mg/kg mc. na dobę i szczurach z zastosowaniem dawek 85 mg/kg mc. na dobę nie stwierdzono żadnych zaburzeń płodności ani wpływu na ciążę.

W innym badaniu płodności, w którym klobazam (50, 350 lub 750 mg/kg/dobę) podawano doustnie samcom i samicom szczurów przed oraz w czasie okresu godowego i kontynuowano podawanie samicom do 6 dnia ciąży, dawka, dla której nie stwierdzano działania szkodliwego (NOAEL) na płodność i wczesny etap rozwoju zarodków u szczurów, wynosiła 750 mg/kg/dobę i była związana ze stężeniem klobazamu i jego głównego metabolitu N-demetyloklobazamu niższym niż uzyskiwanym u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej im dawki wynoszącej 80 mg/dobę.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Skrobia kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Talk  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.  
10, 20 lub 50 tabletek.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Atnahs Pharma Netherlands B. V.  
Copenhagen Towers  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S  
Dania

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

R/1525

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 10 stycznia 1989

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 7 lipca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**