

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Klobazam Burk 10 mg tablete
Klobazam Burk 20 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Klobazam Burk 10 mg

Ena tableta vsebuje 10 mg klobazama.

Klobazam Burk 20 mg

Ena tableta vsebuje 20 mg klobazama.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 10 mg tableta vsebuje 68,80 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 18,04 mg laktoze.

Ena 20 mg tableta vsebuje 137,60 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata) in 36,08 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

10 mg: bela do skoraj bela, ovalna tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenima oznakama »1« in »0« na drugi strani, velikosti približno 8,70 mm v dolžino × 5,05 mm v širino.

20 mg: bela do skoraj bela, ovalna tableta z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenima oznakama »2« in »0« na drugi strani, velikosti približno 11,00 mm v dolžino × 6,40 mm v širino.

Tableta se lahko razdeli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Tesnoba

Benzodiazepini so indicirani samo, kadar je motnja huda, onemogočajoča ali posameznika izpostavlja izjemni stiski.

- Kot dodatno zdravljenje epilepsije, kadar bolnika ni mogoče ustrezno stabilizirati samo z drugimi antiepileptičnimi zdravili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tesnoba

Zdravljenje naj bo čim krajše. Bolnika je treba ponovno oceniti najpozneje po 4 tednih in nato redno, da se presodi potreba po nadaljevanju zdravljenja, zlasti če je bolnik brez simptomov. Na splošno celotno trajanje zdravljenja (vključno s postopnim ukinjanjem) ne sme preseči 8 do 12 tednov.

V določenih primerih je lahko potrebno podaljšanje zdravljenja preko največjega priporočenega obdobja; v takem primeru se to ne sme zgoditi brez ponovne ocene bolnikovega stanja s strani ustrezno usposobljenega specialista. Močno se priporoča izogibanje dolgotrajnemu neprekinjenemu zdravljenju, saj lahko vodi do odvisnosti.

Odrasli: Običajni anksiolitični odmerek za odrasle je 20–30 mg na dan, razdeljen v več odmerkov ali kot enkratni večerni odmerek. Pri bolnikih z izrazito hudo tesnobo so bili uporabljeni odmerki do 60 mg na dan.

Uporabiti je treba najnižji odmerek, ki omogoča nadzor simptomov. Po izboljšanju simptomov se lahko odmerek zmanjša. Zdravilo se ne sme uporabljati dlje kot 4 tedne.

Posebno pozornost je treba nameniti možnemu vplivu na budnost in odzivni čas.

Dolgotrajna kronična uporaba kot anksiolitik ni priporočljiva. Zdravljenje je treba vedno ukinjati postopoma. Bolniki, ki so dlje časa jemali klobazam, lahko potrebujejo daljše obdobje za postopno zmanjševanje odmerka.

Starejši bolniki: Pri starejših in oslabljenih bolnikih, ki so običajno bolj občutljivi na učinke psihoaktivnih učinkovin, se lahko uporabljajo odmerki 10–20 mg na dan za zdravljenje tesnobe. Zdravljenje zahteva nizke začetne odmerke in postopno povečevanje odmerka pod skrbnim nadzorom.

Zdravljenje epilepsije v kombinaciji z enim ali več drugimi antikonvulzivi

Odrasli: Pri epilepsiji je začetni odmerek 5–15 mg na dan, ki se po potrebi povečuje v korakih po 10 mg do največ 80 mg na dan.

Otroci, stari 6 let ali več: Zdravljenje zahteva nizke začetne odmerke in postopno povečevanje odmerka pod skrbnim nadzorom. Priporočljivo je, da se zdravljenje običajno začne s 5 mg na dan. Vzdrževalni odmerek 0,3 do 1 mg/kg telesne mase na dan je običajno zadosten. Ker ni na voljo starosti prilagojene farmacevtske oblike, ki bi omogočala varno in natančno odmerjanje, za otroke, mlajše od 6 let, ni mogoče podati priporočil o odmerjanju.

Bolnika je treba ponovno oceniti najpozneje po 4 tednih in nato redno, da se presodi potreba po nadaljevanju zdravljenja. Premor v zdravljenju je lahko koristen, če pride do zmanjšanja učinkovitosti zdravila; zdravljenje se lahko nato ponovno uvede z nizkim odmerkom. Ob koncu zdravljenja (vključno z bolniki z nezadostnim odzivom) se, zaradi večjega tveganja za pojav odtegnitvenih ali povratnih pojavov po nenadni prekinitvi, priporoča postopno zmanjševanje odmerka.

Tablete se lahko dajejo cele ali zdrobljene in zmešane z jabolčno čežano ter uporabljene takoj (glejte poglavje 5.2). Tablete po 10 mg se lahko razdelijo na enaki polovici po 5 mg. Klobazam se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolniki z okvaro ledvične ali jetrne funkcije: Pri teh bolnikih je lahko prisotna povečana odzivnost in večja dovzetnost za neželene učinke, zato so potrebni nizki začetni odmerki in postopno povečevanje odmerka pod skrbnim nadzorom. Največjega odmerka se ne sme preseči.

Bolnika je treba na začetku zdravljenja redno spremljati, da se po potrebi zmanjša odmerek ali pogostnost odmerjanja ter prepreči preveliko odmerjanje zaradi kopičenja.

Odmerjanje: Zdravljenje je treba začeti z najnižjim možnim odmerkom. Zaradi dolgega razpolovnega časa lahko pri vsakodnevni uporabi zdravila Klobazam Burk pride do kopičenja. Upoštevati je treba tudi, da je učinek učinkovine lahko opazen še nekaj dni po prekinitvi uporabe zdravila Klobazam Burk.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na klobazam, benzodiazepine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Miastenija gravis.
Huda respiratorna insuficienca.
Sindrom apneje v spanju.
Huda jetrna insuficienca.
Pri doječih ženskah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

- **Alkohol**

Bolnikom se priporoča, da se med zdravljenjem s klobazamom vzdržijo uživanja alkohola (povečano tveganje za sedacijo in druge neželene učinke; glejte poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij).

Benzodiazepine, vključno s klobazamom, je treba uporabljati z izjemno previdnostjo pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog.

- **Tveganja pri sočasni uporabi opioidov in benzodiazepinov**

Sočasna uporaba klobazama in opioidov lahko povzroči sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj je sočasno predpisovanje sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila (kot je klobazam), z opioidi dovoljeno le pri bolnikih, pri katerih alternativne možnosti zdravljenja niso možne.

Če se sprejme odločitev za sočasno predpisovanje klobazama z opioidi, je treba uporabiti najnižji učinkovit odmerek, trajanje zdravljenja pa mora biti čim krajše (glejte tudi splošna priporočila za odmerjanje v poglavju 4.2). Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. V zvezi s tem je močno priporočljivo bolnike in njihove svojce poučiti o teh simptomih (glejte poglavje 4.5).

- **Toleranca**

Po večtedenski ponavljajoči uporabi se lahko razvije določena izguba učinkovitosti hipnotičnih učinkov benzodiazepinov.

Pri zdravljenju epilepsije z benzodiazepini – vključno s klobazamom – je treba upoštevati možnost zmanjšanja antikonvulzivne učinkovitosti (razvoj tolerance) med zdravljenjem.

- **Odvisnost**

Uporaba benzodiazepinov lahko povzroči razvoj telesne in psihične odvisnosti. Tveganje za odvisnost se povečuje z večanjem odmerka in trajanjem zdravljenja. Vendar pa je tveganje prisotno tudi pri vsakodnevni uporabi klobazama v terapevtskih odmerkih več tednov in ne le pri zlorabi zelo visokih odmerkov. Tveganje je večje pri bolnikih z anamnezo zlorabe alkohola ali drog. Zato mora biti trajanje zdravljenja čim krajše (glejte poglavje 4.2).

Po razvoju telesne odvisnosti bo nenadna prekinitve zdravljenja spremljana z odtegnitvenimi simptomi (ali povratnimi pojavi). Ti lahko vključujejo glavobol, bolečine v mišicah, izrazito tesnobo, napetost, nemir, zmedenost in razdražljivost. V hudih primerih se lahko pojavijo derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, odrevenelost in mravljinčenje okončin, preobčutljivost na svetlobo, hrup in telesni stik, halucinacije ali epileptični napadi.

Povratna nespečnost in tesnoba: ob prekinitvi zdravljenja se lahko pojavi prehodni sindrom, pri katerem se simptomi, zaradi katerih je bilo zdravljenje z benzodiazepinom uvedeno, ponovno pojavijo

v okrepljeni obliki. Lahko ga spremljajo tudi druge reakcije, vključno s spremembami razpoloženja, tesnobo ali motnjami spanja in nemirom. Ker je tveganje za odtegnitvene ali povratne pojave večje po nenadni prekinitvi zdravljenja, se priporoča postopno zmanjševanje odmerka.

- **Trajanje zdravljenja**

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše (glejte poglavje 4.2). Podaljšanje preko teh obdobj ni dovoljeno brez ponovne ocene stanja.

Bolnika je koristno ob začetku zdravljenja obvestiti, da bo zdravljenje časovno omejeno, in mu natančno pojasniti, kako se bo odmerek postopoma zmanjševal. Pomembno je tudi, da je bolnik seznanjen z možnostjo povratnih pojavov, s čimer se zmanjša tesnoba ob morebitnem pojavu teh simptomov ob prekinitvi zdravljenja.

Obstajajo dokazi, da se lahko pri benzodiazepinih s kratkim delovanjem odtegnitveni simptomi pojavijo znotraj intervala med odmerki, zlasti pri visokih odmerkih. Pri uporabi benzodiazepinov z dolgim delovanjem (na primer Klobazam Burk je pomembno opozoriti, da prehod na benzodiazepin s kratkim delovanjem ni priporočljiv, saj se lahko razvijejo odtegnitveni simptomi.

- **Amnezija**

Benzodiazepini lahko povzročijo anterogradno amnezijo. Ta se najpogosteje pojavi nekaj ur po zaužitju zdravila, zato morajo bolniki za zmanjšanje tveganja zagotoviti možnost neprekinjenega spanja 7–8 ur (glejte tudi poglavje 4.8).

- **Psihiatrične in »paradoksne« reakcije**

Pri uporabi benzodiazepinov so znane reakcije, kot so nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, blodnje, izbruhi besa, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi neželeni vedenjski učinki. Če se pojavijo, je treba zdravljenje prekiniti. Te reakcije so pogostejše pri otrocih in starejših.

Benzodiazepini niso priporočljivi za primarno zdravljenje psihotičnih bolezni.

- **Posebne skupine bolnikov**

Benzodiazepinov se otrokom ne sme predpisovati brez skrbne ocene potrebe po zdravljenju. Zdravila Klobazam Burk se ne sme uporabljati pri otrocih, starih med 6 mesecev in 3 leta, razen v izjemnih primerih pri zdravljenju epilepsije, kadar obstaja nujna indikacija.

Trajanje zdravljenja mora biti čim krajše.

- **Starejši bolniki**

Po dolgotrajni uporabi benzodiazepinov, zlasti pri starejših bolnikih, se lahko v zelo redkih primerih pojavi zmanjšana raven zavesti, včasih skupaj z motnjami dihanja; ti učinki lahko trajajo daljše obdobje. Zaradi povečane občutljivosti na neželene učinke, kot so zaspanost, omotica in mišična oslabelost, obstaja pri starejših povečano tveganje za padce, ki lahko povzročijo resne poškodbe. Priporoča se zmanjšanje odmerka.

- **Resne kožne reakcije**

Resne kožne reakcije, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), so bile po uvedbi zdravila na trg poročane pri otrocih in odraslih. Večina prijavljenih primerov je vključevala sočasno uporabo drugih zdravil, vključno z antiepileptiki, ki so povezana z resnimi kožnimi reakcijami.

SJS/TEN sta lahko povezana s smrtnim izidom. Bolnike je treba skrbno spremljati glede znakov ali simptomov SJS/TEN, zlasti v prvih 8 tednih zdravljenja. Če obstaja sum na SJS/TEN, je treba zdravljenje s klobazamom nemudoma prekiniti. Če znaki ali simptomi kažejo na SJS/TEN, se uporaba zdravila ne sme ponovno uvesti in je treba razmisliti o alternativnem zdravljenju (glejte poglavje 4.8).

- **Respiratorna depresija**

Pri bolnikih s kronično ali akutno respiratorno insuficienco se zaradi tveganja za respiratorno depresijo priporoča nižji odmerek (dihalne funkcije je treba spremljati, lahko je potrebno zmanjšanje odmerka). Klobazam je kontraindiciran pri bolnikih s hudo respiratorno insuficienco (glejte poglavje 4.3).

- **Okvara ledvic in jeter**

Pri bolnikih z okvaro ledvične ali jetrne funkcije sta odzivnost na klobazam in dovzetnost za neželene učinke povečani, zato je lahko potrebno zmanjšanje odmerka. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati delovanje ledvic in jeter. Benzodiazepini niso indicirani za zdravljenje bolnikov s hudo jetrno insuficienco, saj lahko povzročijo encefalopatijo.

- **Mišična oslabeledost**

Klobazam lahko povzroči mišično oslabeledost, zato je pri bolnikih z že obstoječo mišično oslabeledostjo ali spinalno oziroma cerebelarno ataksijo potreben poseben nadzor in lahko je potrebno zmanjšanje odmerka. Klobazam je kontraindiciran pri bolnikih z miastenijo gravis.

- **Samomorilne misli / poskus samomora / samomor in depresija**

Nekatere epidemiološke študije kažejo na povečano pojavnost samomorilnih misli, poskusov samomora in samomora pri bolnikih z ali brez depresije, zdravljenih z benzodiazepini in drugimi hipnotiki, vključno s klobazamom. Vendar vzročna povezava ni bila dokazana (glejte poglavje 4.8).

- **Slabi presnavljalci CYP2C19**

Pri bolnikih, ki so slabi presnavljalci CYP2C19, se pričakujejo višje koncentracije aktivnega presnovka N-desmetilklobazama v primerjavi z obsežnimi presnavljalci. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka klobazama (npr. nižji začetni odmerek s previdnim titriranjem; glejte poglavje 5.2).

- **Sočasna uporaba kanabidiola**

Sočasna uporaba klobazama z zdravili ali nemedicinskimi izdelki, ki vsebujejo kanabidiol, lahko povzroči povečano izpostavljenost N-desmetilklobazamu in s tem večjo pojavnost somnolence in sedacije. Morda bo potrebna prilagoditev odmerka klobazama. Nezdravstvenih izdelkov, ki vsebujejo kanabidiol, se ne sme uporabljati skupaj s klobazamom, saj vsebujejo neznane količine kanabidiola in so spremenljive kakovosti (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

- **Tesnoba**

Pri bolnikih z depresijo ali tesnobo, povezano z depresijo, se sme zdravilo Klobazam Burk uporabljati le skupaj z ustreznim sočasnim zdravljenjem.

Pred zdravljenjem anksioznih stanj, povezanih s čustveno nestabilnostjo, je treba najprej ugotoviti, ali bolnik trpi za depresivno motnjo, ki zahteva dodatno ali drugačno zdravljenje.

Pri bolnikih s shizofrenijo ali drugimi psihičnimi motnjami se benzodiazepini priporočajo le kot dodatno zdravljenje in ne kot primarno zdravljenje.

Zdravilo Klobazam Burk vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

- **Alkohol**

Sočasno uživanje alkohola lahko poveča biološko uporabnost klobazama za 50 % (glejte poglavje 5.2) in s tem poveča učinke klobazama, npr. sedacijo. To vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

- **Zdravila z zaviralnim učinkom na centralni živčni sistem**

Pri sočasni uporabi z antipsihotiki, hipnotiki, anksiolitiki/sedativi, antidepresivi, narkotičnimi analgetiki, antiepileptiki, anestetiki in sedativnimi antihistaminiki se lahko okrepi centralni depresivni učinek. Posebna previdnost je potrebna tudi pri uporabi klobazama v primerih zastrupitve s takšnimi snovmi ali z litijem.

- **Opioidi**

Sočasna uporaba sedativnih zdravil, kot so benzodiazepini ali sorodna zdravila (npr. klobazam), z opiodi poveča tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt zaradi aditivnega zaviralnega učinka na centralni živčni sistem. Odmerjanje in trajanje sočasne uporabe je treba omejiti (glejte poglavje 4.4).

- **Antikonvulzivi**

Dodatek klobazama k že uvedenemu zdravljenju z antikonvulzivi (npr. fenitoin, valprojska kislina) lahko povzroči spremembo plazemskih koncentracij teh zdravil. Če se uporablja kot dodatno zdravljenje epilepsije, je treba odmerek zdravila Klobazam Burk določiti na podlagi spremljanja EEG, plazemske koncentracije drugih zdravil pa je treba preverjati.

Fenitoin in karbamazepin lahko povečata presnovno pretvorbo klobazama v aktivni presnovek N-desmetilklobazam, kar lahko vodi do neželenih učinkov.

Stiripentol poveča plazemske koncentracije klobazama in njegovega aktivnega presnovka N-desmetilklobazama z zaviranjem CYP3A in CYP2C19. Priporoča se spremljanje plazemskih koncentracij pred uvedbo stiripentola in nato po doseganju novega stacionarnega stanja, tj. približno po 2 tednih.

- **Narkotični analgetiki**

Če se klobazam uporablja sočasno z narkotičnimi analgetiki, se lahko okrepi morebitna evforija, kar lahko vodi do povečane psihične odvisnosti.

- **Mišični relaksanti**

Učinki mišičnih relaksantov, analgetikov in dušikovega oksida se lahko okrepijo.

- **Zaviralci CYP2C19**

Močni in zmerni zaviralci CYP2C19 lahko povzročijo povečano izpostavljenost N-desmetilklobazamu (N-CLB), aktivnemu presnovku klobazama. Pri sočasni uporabi z močnimi (npr. flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin) ali zmernimi (npr. omeprazol) zaviralci CYP2C19 je lahko potrebna prilagoditev odmerka klobazama (glejte poglavje 5.2).

- **Kanabidiol**

Pri sočasni uporabi kanabidiola in klobazama pride do dvosmernih farmakokinetičnih interakcij. Na podlagi študije pri zdravih prostovoljcih lahko ob sočasni uporabi s kanabidiolom pride do povišanih koncentracij (3- do 4-krat) N-desmetilklobazama (aktivnega presnovka klobazama), verjetno zaradi zaviranja CYP2C19. Povečane sistemske koncentracije teh učinkovin lahko povzročijo okrepljene farmakološke učinke in povečanje neželenih učinkov. Sočasna uporaba kanabidiola in klobazama poveča pojavnost somnolence in sedacije. Če se ob sočasni uporabi s kanabidiolom pojavita somnolenca ali sedacija, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka klobazama.

- **Substrati CYP2D6**

Klobazam je šibek zaviralec CYP2D6. Pri zdravilih, ki se presnavljajo preko CYP2D6 (npr. dekstrometorfan, pimoqid, paroksetin, nebivolol), je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

- **Jetrni zaviralci, kot sta cimetidin in hormonski kontraceptivi**

Učinki klobazama, ki je za presnovo odvisen od določenih jetrnih encimov, se lahko okrepijo pri sočasni uporabi zdravil, ki zavirajo te encime, kot sta cimetidin in hormonski kontraceptivi.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je omejena količina podatkov o uporabi klobazama pri nosečnicah. Vendar pa obsežni podatki, zbrani iz kohortnih študij, niso pokazali dokazov o pojavu večjih prirojenih malformacij po izpostavljenosti benzodiazepinom v prvem trimesečju nosečnosti, čeprav so bile v nekaterih študijah primer–kontrola poročane povečane pojavnosti razcepa ustnice in neba.

Uporaba klobazama med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, ni priporočljiva. Klobazam prehaja skozi posteljico. Študije na živalih so pokazale reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Ženske v rodni dobi je treba obvestiti o tveganjih in koristih uporabe klobazama med nosečnostjo.

Ženske v rodni dobi je treba poučiti, naj se v primeru nosečnosti ali načrtovanja nosečnosti posvetujejo z zdravnikom glede prekinitve zdravljenja. Če se zdravljenje s klobazamom nadaljuje, ga je treba uporabljati v najnižjem učinkovitem odmerku.

Opisani so primeri zmanjšane gibanja ploda in zmanjšane variabilnosti srčnega utripa ploda po uporabi benzodiazepinov v drugem in/ali tretjem trimesečju nosečnosti.

Če se klobazam uporablja v pozni fazi nosečnosti ali med porodom, je pričakovati učinke na novorojenčka, kot so respiratorna depresija (vključno z dihalno stisko in apnejo), znaki sedacije, hipotermija, hipotonija ter težave pri hranjenju novorojenčka (t. i. »sindrom mlahavega dojenčka«).

Poleg tega lahko pri dojenčkih, rojenih materam, ki so v poznih fazah nosečnosti dalj časa jemale benzodiazepine, pride do razvoja telesne odvisnosti, zaradi česar obstaja tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma v poporodnem obdobju. Priporočeno je ustrezno spremljanje novorojenčka v poporodnem obdobju.

Dojenje

Ker se benzodiazepini izločajo v materino mleko, se klobazama ne sme uporabljati pri doječih ženskah.

Plodnost

Podatki o vplivu klobazama na plodnost pri ljudeh niso zadostni za oceno njegovega učinka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Sedacija, amnezija, zmanjšana koncentracija in motnje mišične funkcije lahko negativno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če je trajanje spanja nezadostno, se lahko poveča verjetnost zmanjšane budnosti (glejte tudi poglavje 4.5).

4.8 Neželeni učinki

Presnovne in prehranske motnje

Pogosti: **zmanjšan apetit**

Psihiatrične motnje

Pogosti: **razdražljivost, agresivnost, nemir, depresija (lahko se razkrije že obstoječa depresija), toleranca na zdravilo** (zlasti pri dolgotrajni uporabi), **agitacija**

Občasni: **nenormalno vedenje, stanje zmedenosti, anksioznost, blodnje, nočne more, izguba libida** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju; reverzibilno)

Neznana pogostnost: **odvisnost** (zlasti pri dolgotrajni uporabi), **začetna nespečnost, jeza, halucinacije, psihotična motnja, slaba kakovost spanja, samomorilne misli**

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: **somnolenca**, zlasti na začetku zdravljenja in pri uporabi višjih odmerkov

Pogosti: **sedacija, omotica, motnje pozornosti, upočasnen govor/dizartrija/motnja govora** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju; reverzibilno), **glavobol, tremor, ataksija**

Občasni: **čustvena otopelost, amnezija (lahko je povezana z nenormalnim vedenjem), motnje spomina, anterogradna amnezija** (v običajnem razponu odmerkov, vendar pogosteje pri višjih odmerkih)

Neznana pogostnost: **kognitivna motnja, spremenjeno stanje zavesti** (zlasti pri starejših bolnikih; lahko je povezano z motnjami dihanja), **nistagmus** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju), **motnje hoje** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju; reverzibilno)

Očesne bolezni

Občasni: **diplopija** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju; reverzibilno)

Bolezni dihal, prsne koše in mediastinalnega prostora

Neznana pogostnost: **respiratorna depresija, respiratorna odpoved** (zlasti pri bolnikih z že **obstoječo okvaro dihalne funkcije**, npr. pri bolnikih z bronhialno astmo ali okvaro možganov) (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: **suha usta, navzea, zaprtje**

Bolezni kože in podkožja

Občasni: **izpuščaj**

Neznana pogostnost: **urtikarija; Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (vključno z nekaterimi primeri s smrtnim izidom)**

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: **mišični krči, mišična oslabeledost**

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: **utrujenost**, zlasti na začetku zdravljenja in pri uporabi višjih odmerkov

Neznana pogostnost: **upočasnjeno odzivanje na dražljaje, hipotermija**

Preiskave

Občasni: **povečanje telesne mase** (zlasti pri visokih odmerkih ali pri dolgotrajnem zdravljenju)

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih

Občasni: **padec**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kot pri drugih benzodiazepinih preveliko odmerjanje samo po sebi običajno ne ogroža življenja, razen če je kombinirano z drugimi zaviralci centralnega živčnega sistema (CŽS). Tveganje za smrten izid je povečano v primerih kombinirane zastrupitve z drugimi zaviralci CŽS, vključno z alkoholom.

Pri obravnavi prevelikega odmerjanja katerega koli zdravila je treba upoštevati možnost, da je bolnik zaužil več učinkovin.

Če je bolnik pri zavesti, je treba sprožiti bruhanje (v eni uri po zaužitju), če pa je nezavesten, je treba izvesti izpiranje želodca ob zaščiti dihalnih poti. Če praznjenje želodca ni koristno, je treba za zmanjšanje absorpcije uporabiti aktivno oglje. Posebno pozornost je treba nameniti dihalnim in srčno-žilnim funkcijam v enoti intenzivne terapije.

Sekundarna eliminacija klobazama (s forsirano diurezo ali hemodializo) ni učinkovita.

Preveliko odmerjanje benzodiazepinov se običajno kaže kot različne stopnje depresije centralnega živčnega sistema, od zaspanosti do kome. V blagih primerih simptomi vključujejo zaspanost, duševno zmedenost in letargijo; v hujših primerih lahko simptomi vključujejo ataksijo, hipotonijo, hipotenzijo, respiratorno depresijo, redko komo in zelo redko smrt.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Derivati benzodiazepina

ATC oznaka: N05BA09

Klobazam je 1,5-benzodiazepin. Pri enkratnih odmerkih do 20 mg ali pri razdeljenih odmerkih do 30 mg klobazam ne vpliva na psihomotorične funkcije, zahtevne spretnostne naloge, spomin ali višje duševne funkcije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- *Absorpcija*

Po peroralni uporabi se klobazam hitro in obsežno absorbira.

Najvišje plazemske koncentracije (Tmax) se dosežejo v 0,5–4,0 urah.

Uporaba tablet klobazama s hrano ali zdrobljenih v jabolčni čežani upočasni hitrost absorpcije za približno 1 uro, vendar ne vpliva na celotni obseg absorpcije. Klobazam se lahko jemlje ne glede na obroke.

Sočasno uživanje alkohola lahko poveča biološko uporabnost klobazama za 50 %.

- *Porazdelitev*

Po enkratnem odmerku 20 mg klobazama je bila opažena izrazita medosebna variabilnost najvišjih plazemskih koncentracij (222 do 709 ng/ml) po 0,25 do 4 ure. Klobazam je lipofilen in se hitro porazdeli po telesu. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 102 L in je neodvisen od koncentracije v terapevtskem območju. Približno 80–90 % klobazama se veže na plazemske beljakovine.

Klobazam se kopiči približno 2- do 3-krat do stanja dinamičnega ravnovesja, medtem ko se aktivni presnovek N-desmetilklobazam (N-CLB) po dvakrat dnevnem odmerjanju klobazama kopiči približno 20-krat. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja se dosežejo približno v 2 tednih.

- *Biotransformacija*

Klobazam se hitro in obsežno presnavlja v jetrih. Presnova klobazama poteka predvsem z jetrno demetilacijo v N-desmetilklobazam (N-CLB), ki jo posreduje CYP3A4 in v manjši meri CYP2C19. N-CLB je aktivni presnovek in glavni krožeči presnovek, prisoten v plazmi pri ljudeh.

N-CLB se v jetrih nadalje biotransformira v 4-hidroksi-N-desmetilklobazam, predvsem preko CYP2C19.

Pri bolnikih, ki so slabi presnavljalci CYP2C19, so plazemske koncentracije N-CLB približno 5-krat višje kot pri obsežnih presnavljalcih.

Klobazam je šibek zaviralec CYP2D6. Sočasna uporaba z dekstrometorfanom je povzročila povečanje vrednosti AUC za 90 % in Cmax za 59 % za dekstrometorfan.

- *Izločanje*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je bil plazemski razpolovni čas izločanja klobazama ocenjen na 36 ur, N-CLB pa na 79 ur.

Klobazam se izloča predvsem z jetrno presnovo, ki ji sledi ledvično izločanje. V študiji masnega ravnovesja je bilo približno 80 % uporabljenega odmerka izločenega z urinom in približno 11 % z blatom. Manj kot 1 % nespremenjenega klobazama in manj kot 10 % nespremenjenega N-CLB se izloči skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji, v kateri je bil klobazam (150, 450 ali 750 mg/kg/dan) peroralno uporabljen pri brejih podganah skozi celotno obdobje organogeneze, je bilo pri vseh odmerkih opaženo povečanje embrio-fetalne umrljivosti in pojavnosti skeletnih variacij pri plodu. Nizki odmerek z učinkom na razvojno toksičnost pri podganah (150 mg/kg/dan) je bil povezan s plazemsko izpostavljenostjo (AUC)

klobazamu in desmetilklobazamu, ki je bila nižja kot pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka 60 mg/dan.

Peroralna uporaba klobazama (10, 30 ali 75 mg/kg/dan) pri brejih kuncih skozi obdobje organogeneze je povzročila zmanjšanje telesne mase plodov ter povečano pojavnost malformacij ploda (visceralnih in skeletnih) pri srednjem in visokem odmerku ter povečanje embrio-fetalne umrljivosti pri visokem odmerku. Pojavnost variacij ploda je bila povečana pri vseh odmerkih. Najvišji preskušeni odmerek je bil povezan s hudo materinsko toksičnostjo (smrtnostjo). Nizki odmerek z učinkom na embrio-fetalno toksičnost pri kuncih (10 mg/kg/dan) je bil povezan s plazemsko izpostavljenostjo klobazamu in N-desmetilklobazamu, ki je bila nižja kot pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka 60 mg/dan.

Poleg tega je peroralna uporaba klobazama (50, 350 ali 750 mg/kg/dan) pri podganah skozi brejost in laktacijo povzročila povečanje embrio-fetalne umrljivosti pri visokem odmerku, zmanjšano preživetje mladičev pri srednjem in visokem odmerku ter spremembe v vedenju potomcev (lokomotorna aktivnost) pri vseh odmerkih.

Nizki odmerek z učinkom na pre- in postnatalni razvoj pri podganah (50 mg/kg/dan) je bil povezan s plazemsko izpostavljenostjo klobazamu in N-desmetilklobazamu, ki je bila nižja kot pri ljudeh pri največjem priporočenem odmerku za človeka 60 mg/dan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat

laktoza

predgelirani škrob

koruzni škrob

koloidni brezvodni silicijev dioksid

smukec

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za to zdravilo niso potrebna posebna navodila za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot OPA/Alu/PVC–Aluminij po 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Brown & Burk IR Limited

22 Northumberland Road, Ballsbridge

Dublin 4

Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/26/03329/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 1. 7. 2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 3. 2026