

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Frisium 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klobatsaami 10 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 72,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 7 mm, kaksoiskupera, toisella puolella on Hoechstin logo ja toisella puolella jakoura ja tuotekoodi. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin 5 mg:n annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lisälääkityksenä potilaille, joilla epilepsia ei ole riittävästi stabiloitunut muulla antikonvulsivisella lääkehoidolla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus ja hoidon kesto tulee sovittaa indikaation, tilan vaikeusasteen ja yksilöllisen vasteen mukaan. Mahdolliseen valppauden ja reaktioajan häiriintymiseen tulee kiinnittää riittävästi huomiota. Annostus on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Jos annos jaetaan osiin, suositellaan, että suurempi osa siitä otetaan illalla. Klobatsaamin 30 mg:n annoksiin asti annokset voidaan ottaa myös kerta-annoksena iltaisin.

Hoidon kesto: Potilas tulee arvioida uudelleen viimeistään 4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi.

Hoidon keskeyttäminen: hoidon päättyessä suositellaan, ettei klobatsaamin käyttöä lopeteta äkillisesti, vaan annosta pienennetään asteittain, myös silloin, kun hoitovaste on ollut huono; muussa tapauksessa kouristusherkkyyseriski ja muiden lääkityksen lopettamiseen liittyvien oireiden ilmenemisen riski suurenevät.

Epilepsian hoito lisälääkityksenä yhden tai useamman antikonvulsantin kanssa

Pediatriset potilaat

6 vuotta täyttäneet lapset: Suositeltu aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa. Ylläpitoannos 0,3–1 mg/kg/vrk on yleensä riittävä (ks. myös kohta 4.3).

Annossuosituksia ei voida antaa alle 6-vuotiaille lapsille, koska lääkekuoto ei sovi turvalliseen ja tarkkaan annosteluun tälle potilasryhmälle.

Lapset voivat olla alttiimpia haittavaikutuksille ja annoksen suurentaminen asteittain tarkassa seurannassa saattaa olla tarpeen; lapsille ei saa antaa bentsodiatsepiineja ilman tarkkaa harkintaa niiden tarpeellisuudesta (ks. kohta 4.3).

Aikuiset

Suositteluaan hoidon aloittamista pienillä annoksilla (5–15 mg vuorokaudessa), ja tarvittaessa lisäämään sitä asteittain maksimaaliseen päiväannokseen 80 mg. Myös pysyvä annostus esim. 20 mg päivässä ja intermittoiva hoito (Frisium-tablettien anto keskeytetään ja myöhemmin hoito aloitetaan uudelleen) ovat osoittautuneet tehokkaiksi.

Iäkkäät potilaat

10–15 mg päiväannos on usein riittävä.

Iäkkäät potilaat voivat olla alttiimpia haittavaikutuksille ja pienet aloitusannokset ja asteittainen annoksen suurentaminen tarkassa seurannassa saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Lisääntynyt vaste ja suurempi alttius haittavaikutuksille ovat mahdollisia näillä potilailla ja siksi hoito vaatii pienen aloitusannoksen ja asteittaisen annoksen suurentamisen tarkassa seurannassa.

Antotapa

Tabletit voidaan antaa kokonaisena tai murskattuna ja sekoitettuna omenasoseeseen. Frisium voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Frisium-tabletteja ei saa käyttää

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä klobatsaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on myasthenia gravis (lihaskuuden pahenemisen vaara)
- potilaille, joilla on vaikea hengityksen vajaatoiminta (tilan pahenemisen vaara)
- potilaille, joilla on uniapneaoireyhtymä (tilan pahenemisen vaara)
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (enkefalopatian kehittymisen vaara)
- imetyksen aikana.

Bentsodiatsepiineja ei pidä käyttää lapsille ilman tarkkaa harkintaa niiden tarpeellisuudesta. Frisium-tabletteja ei pidä käyttää 6 kuukauden–3 vuoden ikäisille lapsille muutoin kuin poikkeustapauksissa epilepsian hoidossa pakottavissa indikaatioissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alkoholi

Potilaiden on suositeltavaa pidättäytyä alkoholin käytöstä klobatsaamihoidon aikana (sedaation ja muiden haittavaikutusten riski kasvaa) (ks. kohta 4.5).

Opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Bentsodiatsepiinien, mukaan lukien klobatsaamin, ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Bentsodiatsepiinien ja opioidien annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.5).

Amnesia

Vaikka bentsodiatsepiinejä käytettäisiin suositellulla annosvälillä, anterogradista amnesiaa saattaa esiintyä, etenkin jos annos on lähellä suositellun annosvälin ylärajaa.

Depressio

Potilailla, joilla on depressio tai depressioon liittyvää levottomuutta, Frisium-tabletteja tulee käyttää vain riittävän lisälääkityksen kanssa. Pelkkien bentsodiatsepiinien käyttö (kuten Frisium) saattaa johtaa potilaan itsemurhaan.

Itsemurha-ajatukset / itsemurhayritykset /itsemurha ja masennus

Jotkin epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että bentsodiatsepiineja tai muita unilääkkeitä, mukaan lukien klobatsaamia, käyttäneillä potilailla itsemurha-ajatusten, -yritysten ja itsemurhien ilmaantuvuus on suurentunut riippumatta siitä, onko heillä masennusta. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu (ks. kohta 4.8).

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö - mukaan lukien Frisium - saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen ja hoidon pituuden myötä. Kuitenkin riski on olemassa, vaikka päivittäinen hoito kestäisi vain muutamia viikkoja, ja ei ainoastaan koskien väärinkäyttöä erityisesti suurilla annoksilla, vaan myös terapeuttisilla annoksilla. Riski klobatsaamiriippuvuuden kehittymiseen on kasvanut potilailla, joilla on aikaisemmin ollut lääke- tai alkoholiriippuvuutta.

Terapeuttiset hyödyt tulee punnita vasten pitkäaikaishoidossa esiintyvän riippuvuuden riskiä.

Bentsodiatsepiinien käytön lopettamisen yhteydessä, erityisesti, jos se tehdään äkisti, saattaa esiintyä keskeytysoireyhtymä tai vieroitusoireyhtymä:

- Keskeytysoireyhtymään liittyy alkuperäisten, klobatsaamihoitoon johtaneiden oireiden palaaminen voimakkaampina (esim. levottomuus, kouristukset). Tähän saattaa liittyä muita reaktioita, kuten mielialan muutokset, levottomuus tai unihäiriöt ja rauhattomuus.
- Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, äkillinen klobatsaamihoidon keskeyttäminen johtaa vieroitusoireisiin. Näitä saattavat olla: päänsärky, unihäiriöt, lisääntynyt unien näkeminen, äärimmäinen levottomuus, jännittyneisyys, rauhattomuus, sekavuus ja kiihottuneisuus, derealisaatio, depersonalisaatio, hallusinaatiot ja symptomaattiset psykoosit (esim. ”withdrawal delirium”), tunnottomuus ja raajojen pistely, lihaskivut, vapina, hikoilu, pahoinvointi, hyperakusia, herkkyyys valolle, äänille ja fyysiselle kontaktille sekä epileptiset kohtaukset.

Vieroitusoireyhtymä saattaa myös esiintyä, jos äkisti vaihdetaan pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini (esim. Frisium) lyhytvaikutteiseen.

Vakavat ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen klobatsaamin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) sekä lapsilla että

aikuisilla. Useimmissa tapauksissa samanaikaisesti käytössä oli myös muita lääkkeitä, mm. epilepsialääkkeitä, joiden käyttöön on liittynyt vakavia ihoreaktioita.

SJS ja TEN voivat johtaa kuolemaan. Potilaita on seurattava tarkoin SJS- ja TEN-ihoreaktioiden varalta erityisesti hoidon ensimmäisten 8 viikon aikana. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, klobatsaamihoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN klobatsaamin käytön yhteydessä, klobatsaamin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle (ks. kohta 4.8).

Hengityslama

Klobatsaami saattaa aiheuttaa hengityslamaa, erityisesti suurilla annoksilla. Siksi potilailla, joilla on akuutti tai krooninen hengityksen vajaatoiminta (jos he lainkaan sietävät klobatsamia, ks. kohta 4.3), tulee hengityksen toimintaa tarkkailla ja annosta pienentää tarvittaessa.

Klobatsamia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Lihasjeikkous

Klobatsaami saattaa aiheuttaa lihasjeikkoutta. Siksi potilailla, joilla on ennalta lihasjeikkoutta tai spinaali- tai serebraaliataksia, tarvitaan erityistä tarkkailua ja tarvittaessa annoksen alentamista. Klobatsamia ei saa käyttää potilaille, joilla on myasthenia gravis (ks. kohta 4.3).

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vaste klobatsaamille ja alttius haittavaikutuksille on lisääntynyt ja annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen. Pitkäaikaishoidossa munuaisten ja maksan toiminta täytyy tarkistaa säännöllisesti.

lökkäät potilaat

Koska iäkkäät potilaat ovat alttiimpia saamaan tiettyjä haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, huimausta ja lihasjeikkoutta, heidän kaatumisriskinsä on suurempi. Kaatuminen saattaa johtaa vakavaan vammaan. Annoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Toleranssi epilepsiassa

Epilepsian hoidossa bentsodiatsepiineilla - mukaan lukien Frisium - tulee ottaa huomioon antiepileptisen tehon heikkenemisen (toleranssin kehittymisen) mahdollisuus hoidon aikana.

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19:n suhteen hitaasti metaboloivilla potilailla odotetaan olevan enemmän aktiivista metaboliittia, N-desmetyyliklobatsamia, kuin nopeasti metaboloivilla potilailla. Klobatsaamin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (esim. pieni aloitusannos ja annoksen varovainen titraus) (ks. kohta 5.2).

Kannabidiolin samanaikainen käyttö

Klobatsaamin käyttö samanaikaisesti kannabidiolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kannabidiolia sisältävien muiden tuotteiden kanssa saattaa suurentaa N-desmetyyliklobatsaamialtistusta, mikä suurentaa uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta. Klobatsaamiannostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Kannabidiolia sisältäviä muita tuotteita kuin lääkevalmisteita ei saa ottaa yhdessä klobatsaamin kanssa, koska ne saattavat sisältää tuntemattomia määriä kannabidiolia ja niiden laatu vaihtelee (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Laktoosiyliherkkyys

Valmiste sisältää laktoosia. Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tätä lääkettä ei pidä käyttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Alkoholi

Samanaikainen alkoholinkäyttö saattaa lisätä klobatsaamin hyötyosuutta 50 % (ks. kohta 5.2) ja siten voimistaa klobatsaamin vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Erityisesti käytettäessä klobatsaamia suurina annoksina esiintyy molemminpuolista vaikutuksen voimistumista, jos muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, kuten antipsykootteja, anksiolyyttejä, tiettyjä antidepressantteja, antikongulsantteja, sedatiivisia antihistamiineja, anesteetteja, hypnootteja tai narkoottisia analgeetteja, käytetään samanaikaisesti.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös käytettäessä klobatsaamia edellä mainittujen aineiden tai litiumin aiheuttamissa myrkytyksissä.

Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi bentsodiatsepiinien, mukaan lukien klobatsaamin, ja opioidien samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Näiden riskien vuoksi opioideja ja bentsodiatsepiineja voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole riittäviä.

Jos potilaalle päätetään määrätä klobatsaamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienimmät tehokkaat annokset ja mahdollisimman lyhytkestoinen samanaikainen hoito. Potilasta on myös seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Antikonvulsantit

Jos klobatsaamia annetaan samanaikaisesti muiden antikonvulsivien kanssa epilepsian hoitoon, annostus tulee sovittaa EEG-kontrollin alaisena, koska potilaan antikonvulsivisen peruslääkityksen kanssa saattaa ilmetä interaktioita.

Potilailla, joilla on samanaikainen valproiinihappolääkitys, saattaa ilmetä lievistä kohtalaiseen valproiinihapon pitoisuuden nousua plasmassa. Plasman fenytoiinipitoisuudet saattavat kohota, jos potilaat saavat samanaikaisesti klobatsaamihoitoa. Mikäli mahdollista, suositellaan samanaikaisesti annettavien plasman valproiinihappo- tai fenytoiinipitoisuuksien seuraamista.

Karbamatsepiini ja fenytoiini saattavat lisätä klobatsaamin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklobatsaamiksi.

Stiripentoli suurentaa klobatsaamin ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin, pitoisuuksia plasmassa estämällä CYP3A:ta ja CYP2C19:ää. Pitoisuuksien tarkistamista suositellaan ennen stiripentolihoitoa aloittamista ja sen jälkeen, kun on saavutettu vakaan tilan pitoisuus, eli noin 2 viikon kuluttua.

Narkoottiset analgeetit

Jos klobatsaamia käytetään samanaikaisesti narkoottisten analgeettien kanssa, mahdollinen euforia saattaa korostua; tämä saattaa johtaa suurempaan psykologiseen riippuvuuteen.

Lihasselaksantit

Lihasselaksanttien ja typpioksiduulin vaikutukset saattavat voimistua.

CYP2C19:n estäjät

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP2C19:n estäjät voivat johtaa lisääntyneeseen altistukseen klobatsaamin aktiiviselle metaboliitille, N-desmetyyliklobatsaamille (N-CLB). Klobatsaamin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP2C19:n estäjien (esim.

flukonatsolin, fluvoksamiinin, tiklopidiinin) tai kohtalaisten CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsolin) kanssa (ks. kohta 5.2).

Kannabidioli

Kun kannabidiolia ja klobatsaamia annetaan samanaikaisesti, ilmenee kaksisuuntaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella N-desmetyyliklobatsaamin (klobatsaamin erään aktiivisen metaboliitin) suurentuneita (3–4-kertaisia) pitoisuuksia voi ilmetä, kun klobatsaamia käytetään yhdessä kannabidiolin kanssa, todennäköisesti CYP2C19:n estymisen vuoksi. Näiden vaikuttavien aineiden suurentuneet systeemiset pitoisuudet saattavat tehostaa farmakologisia vaikutuksia ja lisätä haittavaikutuksia. Kannabidiolin ja klobatsaamin samanaikainen käyttö suurentaa uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta. Klobatsaamiannoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla ilmenee uneliaisuutta tai sedaatiota klobatsaamin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä.

CYP2D6-substraatit

Klobatsaami on heikko CYP2D6:n estäjä (ks. kohta 5.2). CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. dekstrometorfaanin, pimotsidin, paroksetiinin, nebivololin) annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsialääkkeisiin liittyvät yleiset riskit

Kaikille potilaille, jotka saattavat tulla raskaaksi, on tarjottava erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve täytyy arvioida uudelleen, jos potilas suunnittelee lapsen hankkimista. Epilepsialääkitystä ei pidä keskeyttää äkillisesti, koska mahdollisilla kohtauksilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että sikiölle.

Epilepsialääkkeitä käyttävien äitien lasten synnynnäisten epämuodostumien riski on 2–3-kertainen normaali väestöön nähden (noin 3 %). Useimmin on raportoitu huulihalkiota, kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja hermostoputken sulkeutumishäiriötä.

Usean epilepsialääkkeen samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista.

Klobatsaamin käyttöön liittyvät riskit

On vain vähän tietoja klobatsaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Seurantatutkimuksista saadut laajat tiedot eivät ole osoittaneet, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana bentsodiatsepiineille altistumisen jälkeen esiintyisi epämuodostumia. Tietyissä epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että huuli- ja suulakihalkioiden ilmaantuvuus suurenee bentsodiatsepiinien kanssa

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Klobatsaami läpäisee istukan. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava raskauden aikaisen klobatsaamin käytön riskeistä ja hyödyistä

Jos nainen suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, hänen tulisi ottaa yhteyttä lääkräiin jotta hoidot lopettamisen tarve voitaisiin arvioida. Jos klobatsaami-hoitoa jatketaan, on käytettävä pienintä tehokkainta annosta.

Sikiön aktiivisten liikkeiden vähentymistä ja sydämen sykkeen vaihtelua on raportoitu kun bentsodiatsepiineja on käytetty toisen ja/tai kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Klobatsaamin anto raskauden loppuvaiheessa tai synnytyksen aikana saattaa johtaa hengityslamaan (hengitysvaikeus ja apnea mukaan lukien), johon voi liittyä muita häiriöitä, kuten vastasyntyneen sedaatio-oireita, hypotermiaa, hypotoniaa ja syömisvaikeuksia (ns. velton lapsen oireyhtymän oireita).

Lisäksi pitkään raskauden loppupuolella bentsodiatsepiineja käyttäneiden äitien lapset saattavat kehittää riippuvuuden ja siten olla vaarassa saada vieroitusoireyhtymän syntymän jälkeen. Postnataalikaudella suositellaan vastasyntyneen asianmukaista seuranta

Imetys

Frisium-tabletteja ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana, koska klobatsaami erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietyt haittavaikutukset (esim. sedaatio, lihasheikkous) saattavat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida ja siten aiheuttaa vaaran tilanteissa, joissa näillä taidoilla on tärkeä merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

4.8 Haittavaikutukset

Lääketottumusta ja riippuvuutta saattaa kehittyä, erityisesti pitkäaikaiskäytössä (ks. kohta 4.4).

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista:

Seuraavia yleisyysluokkia on käytetty soveltuvin osin:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$); Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$);

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		
Psykkiset häiriöt		Ärtyisyys, aggressiivisuus, rauhattomuus, masennus (olemassa oleva masennus saattaa tulla esiin), lääketoleranssi (erityisesti	Epänormaali käyttäytyminen, sekavuustila, ahdistuneisuus, harhaluulot, painajaiset, libidon heikkeneminen (erityisesti suurilla	Riippuvuus (erityisesti pitkäaikaiskäytössä), nukahtamisvaikeus hoidon alussa, kiukku, hallusinaatiot, psykoottiset häiriöt, huono

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
		pitkäaikaiskäytössä), agitaatio	annoksilla tai pitkäaikaishoidossa, korjautuva)	unen laatu, itsemurha-ajatukset
Hermosto	Uneliaisuus, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suuria annoksia	Sedaatio, huimaus, tarkkaavuuden häiriö, puheen hitaus / dysartria / puhevika (erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikaishoidossa, korjautuva), päänsärky, vapina, ataksia	Tunneköyhyys, muistinmenetys (johon saattaa liittyä epänormaalia käyttäytymistä), muistin heikkeneminen, anterogradinen muistinmenetys (normaalilla annostuksella, mutta erityisesti suuria annoksia käytettäessä)	Kognitiivinen häiriö, muuttunut tajunnantila (erityisesti iäkkäillä potilailla, saattaa ilmetä hengityselinsairauksien yhteydessä), silmävärve (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä), kävelyhäiriö (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä, korjautuva)
Silmät			Kaksoiskuvat (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä, korjautuva)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengityslamaus, hengitysvajaus (erityisesti potilailla, joilla on ennestään heikentynyt hengitystoiminta, esim. potilailla, joilla on astma tai aivovaurio) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuus, pahoinvointi, ummetus		

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudosis			Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia, ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudosis				Lihasspasmit, lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suurempia annoksia			Hidas reagointi ärsykkeisiin, hypotermia
Tutkimukset			Painonnousu (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä)	
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus:

Hermosto

Klobatsaami saattaa aiheuttaa sedaatiota, joka johtaa väsymykseen ja uneliaisuuteen, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suuria annoksia.

Artikulaatiohäiriöitä, epävarmaa käyntiä, muita motoristen toimintojen häiriöitä tai libidon menetystä esiintyy erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikashoidossa, ja ne ovat palautuvia.

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaisen käytön jälkeen saattaa hyvin harvoin esiintyä tajunnan tason alenemista, joskus yhdessä hengityselinsairauksien kanssa, erityisesti iäkkäillä potilailla; nämä vaikutukset jatkuvat joskus huomattavan pitkään.

Anterogradista muistinmenetystä saattaa esiintyä, vaikka bentsodiatsepiineja käytettäisiin normaalilla annostuksella, mutta erityisesti suuria annoksia käytettäessä. Amnesiavaikutuksiin saattaa liittyä epäsopivaa käytöstä.

Silmät

Näköhäiriöt esiintyvät etenkin käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Klobatsaami saattaa aiheuttaa hengityslamaa, erityisesti suurilla annoksilla. Siksi erityisesti potilailla, joilla on ennalta altistunut hengitystoiminta (esim. astmaatitot) tai aivovaurio, hengitysvajasta saattaa esiintyä tai se saattaa pahentua.

Läkkäät ja pediatriiset potilaat

Erityisesti iäkkäillä ja lapsilla saattaa esiintyä paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, nukahtamis- tai univaikeuksia, ärtyisyyttä, akuutteja kiihotustiloja, levottomuutta, aggressiivisuutta, harha-aistimuksia, raivokohtauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykoottisia reaktioita, itsemurha-ajatuksia tai toistuvia lihasspasmeja. Tällaisten reaktioiden ilmetessä tulee Frisium-hoito lopettaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ja myrkytys - mukaan lukien klobatsaami - saattavat johtaa keskushermoston lamaantumiseen, johon liittyy uneliaisuutta, sekavuutta ja letargiaa ja joka voi mahdollisesti kehittyä ataksiaksi, hengityslamaksi, hypotensioksi ja harvoin koomaksi. Kuoleman riski kasvaa, kun kyseessä on yhdistelmämyrkytys muiden keskushermostoa lamaavien aineiden tai alkoholin kanssa.

Hoito

Bentsodiatsepiinimyrkytyksiin annetaan tarvittaessa flumatseniilia. Myrkytyksen hoidossa suositellaan huomioitavan mahdolliset muut aiheuttaja-aineet.

Mahahuuhtelu, nestetasapainosta huolehtiminen ja muut yleiset tukitoimenpiteet voivat olla tarpeen tajunnantason, hengityksen, pulssin ja verenpaineen seuraamisen ohella.

Komplikaatioiden, kuten hengityksen tukkeutumisen tai hengityslaman, hoitomahdollisuudet tulee taata. Hypotensio voidaan hoitaa plasman korvikkeilla ja tarvittaessa sympatomimeeteilla.

Klobatsaamin eliminaation nopeuttaminen ei ole mahdollista pakotetulla diureesilla tai hemodialyysillä. Fysostigmiinin käytön hyötyä ei kokemuksen puuttuessa voida arvioida.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA09

Vaikutusmekanismi

Klobatsaami on anksiolyytti ja antikonvulsantti, joka kuuluu bentsodiatsepiineihin. Se sitoutuu GABA_A-reseptorikompleksissa bentsodiatsepiinireseptoriin, jonka seurauksena gamma-aminovoihapon neurotransmissiota estävä vaikutus tehostuu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen klobatsaamin imeytyminen on nopeaa ja laajaa.

Klobatsaamikapselien, -tablettien ja -liuoksen (propyleeniglykolissa) suhteelliset hyötyosuudet eivät poikenneet merkittävästi toisistaan. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–4 tunnissa (T_{max}). Klobatsaamitablettien ottaminen ruuan kanssa tai murskattuna omenasoseessa hidastaa imeytymistä noin 1 tunnilla, mutta ei vaikuta imeytymisen kokonaismäärään. Klobatsaami voidaan antaa aterioista riippumatta.

Samanaikainen alkoholinkäyttö saattaa lisätä klobatsaamin hyötyosuutta 50 %.

Jakautuminen

Klobatsaamin 20 mg kerta-annoksen jälkeen todettiin yksilöiden välillä merkittäviä eroja huippupitoisuuksissa plasmassa (222–709 nanog/ml) 0,25–4 tunnin kohdalla. Klobatsaami on lipofiilinen ja se jakautuu nopeasti koko kehoon. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli suunnilleen 102 l ja se on pitoisuudesta riippumaton terapeuttisella alueella. Noin 80–90 % klobatsaamista sitoutuu plasman proteiineihin. Klobatsaamia kumuloiduu noin 2–3-kertaisesti vakaaseen tilaan nähden, kun taas aktiivista metaboliittia, N-desmetyyliklobatsaamia (N-CLB), kumuloiduu suunnilleen 20-kertaisesti vakaaseen tilaan nähden, kun klobatsaamia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin 2 viikossa.

Biotransformaatio

Klobatsaami metaboloituu nopeasti ja laajasti maksassa. Klobatsaami metaboloituu pääasiassa maksassa demetylaation kautta N-desmetyyliklobatsaamiksi (N-CLB). Välittäjänä toimii CYP3A4 ja tätä vähäisemmin CYP2C19. N-CLB on aktiivinen metaboliitti ja tärkein kiertävä metaboliitti ihmisen plasmassa. Maksassa N-desmetyyliklobatsaami muuntuu edelleen pääasiassa CYP2C19:n vaikutuksesta 4-hydroksi-N-desmetyyliklobatsaamiksi.

CYP2C19:n suhteen hitaasti metaboloivilla potilailla N-desmetyyliklobatsaamin pitoisuus plasmassa on 5 kertaa suurempi kuin nopeasti metaboloivilla potilailla.

Klobatsaami on heikko CYP2D6:n estäjä. Kun sitä annettiin samanaikaisesti dekstrometorfaanin kanssa, dekstrometorfaanin AUC-arvot suurensivat 90 % ja C_{max} -arvot 59 % (ks. myös 4.4 ja 4.5).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella klobatsaamin eliminaation puoliintumisajaksi plasmassa arvioitiin 36 tuntia ja N-desmetyyliklobatsaamin eliminaation puoliintumisajaksi 79 tuntia. Klobatsaami puhdistuu elimistöstä pääasiassa metaboloitumalla maksassa ja sen jälkeen poistumalla munuaisten kautta. Massa-tasapainotutkimuksessa noin 80 % annoksesta erittyi virtsaan ja noin 11 % ulosteeseen. Alle 1 % muuttumattomasta klobatsaamista ja alle 10 % muuttumattomasta N-desmetyyliklobatsaamista erittyi munuaisten kautta.

Erityisryhmät

Klobatsaami läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. Sekä sikiön veressä että äidinmaidossa voidaan todeta vaikuttavia lääkepitoisuuksia.

Läkkäät

Läkkäillä on taipumus puhdistuman pienenemiseen oraalisen annostelun jälkeen; eliminaation puoliintumisaika pitenee ja jakautumistilavuus kasvaa. Tämä saattaa johtaa toistuvasti annosteltuna lääkkeen suurempaan kertymiseen elimistöön kuin nuoremmilla potilailla. Iän vaikutus puhdistumaan ja klobatsaamin kertymisprofiiliin pätee myös aktiiviseen metaboliittiin.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla klobatsaamin jakautumistilavuus kasvaa ja eliminaation puoliintumisaika pitenee.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman klobatsaamipitoisuudet laskevat, mahdollisesti johtuen lääkkeen heikentyneestä takaisinimeytymisestä; eliminaation puoliintumisaika on suurelta osin riippumaton munuaisten toiminnasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Rotilla tehtiin 18 kk kestäneitä kokeita. Niissä rottien päivittäinen annos oli jopa 1000 mg/kg. Annosalueella 12–1000 mg/kg todettiin annoksesta riippuvasti spontaanin aktiivisuuden vähenemistä ja suurimmalla annoksella havaittiin painonnousun vähenemistä, hengityslamaa ja hypotermiaa. Koirilla tehtiin 12 kk kestäneitä kokeita. Aluksi todettiin vuorokausiannoksilla 2,5–80 mg/kg annoksesta riippuvasti sedaatiota, raukeutta, ataksiaa ja lievää vapinaa. Myöhemmin nämä oireet olivat lähes kokonaan poissa. Apinoilla todettiin samat annoksesta riippuvat vaikutukset 12 kk kestäneissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen ollessa 2,5–20 mg/kg.

Mutageenisuus

Klobatsaamilla ei ole mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia.

Karsinogeenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksessa suurinta annosta (100 mg/kg) saaneilla rotilla todettiin merkittävää kilpirauhasen follikulaaristen adenoomien lisääntymistä. Klobatsaami, kuten muutkin bentsodiatsepiinit, johtaa rotilla kilpirauhasen aktivaatioon. Näitä muutoksia ei ole voitu osoittaa muilla eläinlajeilla.

Teratogeenisuus

Hiirillä, rotilla ja talidomidiherkillä kaneilla tehdyissä kokeissa vuorokausiannoksilla 100 mg/kg asti ei todettu merkkejä teratogeenisista vaikutuksista.

Toisessa tutkimuksessa annettiin tiineille rotille suun kautta klobatsaamia (150, 450 tai 750 mg/kg/vrk) koko organogeneesin ajan. Alkio-/sikiökuolleisuus ja sikiön luustomuutosten ilmaantuvuus suurentivat kaikilla annoksilla. Rotilla todettiin pienellä kehitystoksisuuteen vaikuttavalla annoksella (150 mg/kg/vrk) plasmassa klobatsaamin ja desmetyyliklobatsaamin altistuksia (AUC), jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä oli todettu suurimmalla suositellulla annoksella, 80 mg/vrk.

Kun tiineille kaneille annettiin suun kautta klobatsaamia (10, 30 tai 75 mg/kg/vrk) koko organogeneesin ajan, sikiöiden paino laski ja keskisuurilla ja suurilla annoksilla todettiin enemmän sikiön epämuodostumia (sisäelimissä ja luustossa) ja suurilla annoksilla alkio-/sikiökuolleisuus suureni. Sikiöillä todettujen muutosten ilmaantuvuus suureni kaikilla annoksilla. Suurimman tutkitun annoksen käyttöön liittyi vaikeaa emoon kohdistuvaa toksisuutta (kuolleisuutta). Kanien alkio-/sikiötoksisuuden suurin annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) (10 mg/kg/vrk), todettiin plasmassa klobatsaamin ja N-desmetyyliklobatsaamin altistuksilla, jotka olivat pienempiä ihmisillä oli todettu suurimmalla suositellulla annoksella, 80 mg/vrk.

Lisäksi klobatsaamin (50, 350 tai 750 mg/kg/vrk) antaminen suun kautta rotille koko tiineyden ja imetyksen ajan suurensi alkio-/sikiökuolleisuutta suurella annoksella, vähensi poikasten eloonjäämistä keskisuurilla ja suurilla annoksilla ja muutti jälkeläisten käyttäytymistä (lokomotorista aktiivisuutta) kaikilla annoksilla. Rotilla todettiin pienellä pre- ja postnataaliseseen kehitykseen vaikuttavalla annoksella (50 mg/kg/vrk) plasmassa klobatsaamin ja N-desmetyyliklobatsaamin altistuksia, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä oli todettu suurimmalla suositellulla annoksella, 80 mg/vrk.

Vaikutus hedelmällisyyteen

Hedelmällisyystesteissä hiirillä annoksin 200 mg/kg/vrk ja rotilla 85 mg/kg/vrk ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai tiineyteen.

Toisessa hedelmällisyystutkimuksessa uros- ja naarasrotille annettiin suun kautta klobatsaamia (50, 350 tai 750 mg/kg/vrk) ennen pariutumista ja sen aikana ja lääkkeen antamista naaraille jatkettiin tiineyspäivään 6 asti. Hedelmällisyyteen ja varhaiseen sikiön kehitykseen liittyvä suurin annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), oli 750 mg/kg/vrk, ja se todettiin plasmassa klobatsaamin ja sen aktiivisen päämetaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä oli todettu suurimmalla suositellulla annoksella, 80 mg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
kolloidinen vedetön piidioksidi
talkki
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus 5 x 10 tabl. PVC/alumiini.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkkuja 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10039

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.8.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.11.2003

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2020