

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ FRISIUM

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Frisium

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα δισκίο Frisium περιέχει 10 mg κλοβαζάμη.  
Ένα δίσκιο Frisium 20 περιέχει 20 mg κλοβαζάμη.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Άγχος.

Οι βενζοδιαζεπίνες συνιστώνται μόνο όταν η διαταραχή είναι σοβαρή, περιορίζει τη λειτουργικότητα του ασθενή ή του προκαλεί έντονη δυσφορία.

Ενδείκνυται επίσης ως συμπληρωματικό φάρμακο, για συγχορήγηση με άλλα αντιεπιληπτικά, στις περιπτώσεις εκείνες της επιληψίας που δεν ανταποκρίνονται σε άλλη φαρμακευτική αγωγή.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η φαρμακευτική μορφή, η δοσολογία και η διάρκεια χορήγησης πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, την ένδειξη και τη βαρύτητα της κατάστασης. Βασική αρχή είναι η διατήρηση της όσο το δυνατό πιο χαμηλής δόσης.

Η αγωγή θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχύτερης διάρκειας.

Ο ασθενής πρέπει να επανεξετάζεται τακτικά και να εκτιμάται η αναγκαιότητα συνέχισης της αγωγής, ειδικότερα στην περίπτωση που είναι ελεύθερος συμπτωμάτων.

Γενικά η συνολική διάρκεια της αγωγής δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες, συμπεριλαμβανόμενου και του χρόνου σταδιακής διακοπής της. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις δυνατόν να απαιτηθεί παράταση της αγωγής πέραν της μέγιστης συνιστώμενης διάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να γίνει προηγουμένως επανέλεγχος της κατάστασης του ασθενούς από ειδικό γιατρό.

Σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια απαιτείται χαμηλή δόση έναρξης και σταδιακή αύξηση των δόσεων κάτω από προσεκτική παρακολούθηση. Σε παρατεταμένη αγωγή συνιστώνται προληπτικά περιοδικοί έλεγχοι της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας.

**Θεραπεία καταστάσεων άγχους:** Αρχική ημερήσια δόση 20 mg clobazam, η οποία ανέρχεται το μέγιστο σε 30 mg ανάλογα με την περίπτωση, σε διηρημένες δόσεις ή σε μια εφάπαξ δόση αμέσως πριν από την κατάκλιση.

Σε υπερήλικες αρκεί ημερήσια δόση 10-15 mg.

Σε παιδιά μεταξύ 3 και 15 ετών επαρκεί συχνά συνολική ημερήσια δόση 5-10 mg. Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν συνιστάται η χορήγηση clobazam.

**Θεραπεία επιληψίας:** Πιθανή μείωση της αντιεπιληπτικής δράσης κατά την αγωγή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όπως ισχύει και για τις άλλες βενζοδιαζεπίνες.

*Δόση σε ενήλικες και νεαρά άτομα άνω των 15 ετών:* Μικρές δόσεις (5-15 mg/ημέρα ως αρχική δόση), που σταδιακά αυξάνονται μέχρι 20-30 mg ημερησίως. Μέγιστη ημερήσια δόση 60 mg σε διηρημένες δόσεις. Επίσης οι σταθερές δόσεις (π.χ. 20 mg/ημέρα) και η κατά διαστήματα αγωγή (διακοπή clobazam και ακολούθως επανέναρξη της αγωγής) αποδείχθηκαν αποτελεσματικές.

*Αγωγή συνδυασμού με ένα ή περισσότερα από τα άλλα αντιεπιληπτικά σε παιδιά από 3-15 ετών:* Η αγωγή κατά κανόνα πρέπει να αρχίσει με 5 mg.

Γενικά η δόση να μην υπερβαίνει το ήμισυ της δόσης των ενηλίκων.

Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν συνιστάται η χορήγηση clobazam.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Τα δίσκια λαμβάνονται αμάσητα με υγρά. Αν η ημερήσια δόση μοιράζεται, συνιστάται η μεγαλύτερη δόση να λαμβάνεται το βράδυ. Η διάρκεια της αγωγής καθορίζεται από τον ιατρό και το αργότερο μετά από 4 εβδομάδες επανακαθορίζεται. Προς αποφυγή εξάρτησης δεν συνιστάται συνεχής και μη διακοπτόμενη αγωγή.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Frisium δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην κλοβαζάμη ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή γενικά στις βενζοδιαζεπίνες, σε βαριά μυασθένεια, σε αταξία που οφείλεται σε νοσήματα της παρεγκεφαλίδος και του νωτιαίου μυελού, σε σοβαρή αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια, σε σύνδρομο καθ' ύπνον αποφρακτικής άπνοιας και σε ιστορικό εξάρτησης από το φάρμακο ή από το αλκοόλ. Ακόμη αντενδείκνυται στην κύηση και στη γαλουχία.

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Εξάρτηση:**

Η χρήση βενζοδιαζεπινών δυνατόν να δημιουργήσει σωματική και ψυχική εξάρτηση από αυτά τα φάρμακα.

Ο κίνδυνος εξάρτησης αυξάνει με τη δόση και τη διάρκεια της αγωγής και είναι επίσης μεγαλύτερος σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες. Όταν αναπτυχθεί σωματική εξάρτηση ή απότομη διακοπή της αγωγής συνοδεύεται από στερητικά συμπτώματα.

Αυτά πιθανόν να αποτελούνται από κεφαλαλγία, μυϊκό άλγος, υπερβολικό άγχος, ένταση, ανησυχία, σύγχυση και ευερεθιστότητα. Σε βαριές περιπτώσεις δυνατόν να εμφανισθούν τα ακόλουθα συμπτώματα: αποπραγματισμός ή αποπροσωποποίηση, υπερακουσία, αιμωδία και παραισθησίες των άκρων, υπερευαίσθησία στο φως, το θόρυβο και τη σωματική επαφή, ψευδαισθήσεις ή επιληπτικοί παροξυσμοί.

*Φαινόμενο υποτροπής:* Πρόκειται για παροδικό σύνδρομο όπου τα συμπτώματα τα οποία οδήγησαν στην αγωγή με βενζοδιαζεπίνες επανεμφανίζονται σε πιο έντονη μορφή, που είναι δυνατόν να παρουσιασθεί κατά τη διακοπή της αγωγής. Μπορεί να συνοδεύεται και από άλλες αντιδράσεις όπως αλλοιώσεις της ψυχικής διάθεσης, άγχος ή διαταραχές του ύπνου και ανησυχία. Επειδή ο κίνδυνος του στερητικού φαινομένου ή του φαινομένου υποτροπής είναι μεγαλύτερος μετά την απότομη διακοπή αγωγής, συνιστάται η διακοπή να γίνεται σταδιακά.

#### ***Διάρκεια αγωγής:***

Η διάρκεια αγωγής θα πρέπει να είναι όσο το δυνατό βραχύτερη (βλ. «Δοσολογία»), αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8-12 εβδομάδες για περιπτώσεις άγχους συμπεριλαμβανομένης και της διαδικασίας σταδιακής διακοπής της αγωγής.

Παράταση πέραν αυτού του χρονικού διαστήματος δεν επιτρέπεται χωρίς επανεκτίμηση της κατάστασης.

Θεωρείται απαραίτητο να ενημερωθεί ο ασθενής όταν αρχίσει την αγωγή ότι αυτή θα είναι περιορισμένης διάρκειας και να εξηγηθεί επακριβώς πώς θα μειωθεί σταδιακά η δοσολογία. Ακόμη είναι σημαντικό να είναι ενήμερος ο ασθενής για την πιθανότητα του φαινομένου υποτροπής (rebound), έτσι ώστε να ελαττωθεί το άγχος από αυτά τα συμπτώματα που είναι δυνατόν να εμφανισθούν, όταν διακοπεί το φάρμακο.

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες με μακρά διάρκεια δράσης όπως η clobazam, είναι σημαντικό να υπάρχει η προειδοποίηση ότι η μετάταξη σε βενζοδιαζεπίνες με μικρή διάρκεια δράσης δυνατόν να προκαλέσει φαινόμενα στέρησης.

Διακοπή της αγωγής σε καταστάσεις άγχους: Μετά τη βελτίωση των συμπτωμάτων μπορεί να μειωθεί η δόση. Η δόση μειώνεται σταδιακά κατόπιν ιατρικής παρακολούθησης επειδή σε αντίθετη περίπτωση μπορεί να προκύψουν συμπτώματα, όπως ανησυχία, άγχος και αϋπνία.

Διακοπή της αγωγής συνδυασμού στην επιληψία: Κατά το τέλος της αγωγής

-ακόμη και σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην αγωγή- η δόση θα πρέπει να μειώνεται σταδιακά. Αν αυτό δεν γίνει, τότε δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αυξημένη τάση για σπασμούς.

#### ***Αμνησία:***

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν προχωρητική αμνησία. Η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται πιο συχνά μερικές ώρες μετά από τη χορήγηση του φαρμάκου, γι' αυτό προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πρέπει να είναι σε θέση να έχουν συνεχόμενο ύπνο 7-8 ωρών (βλ. επίσης «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

#### ***Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις:***

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται αντιδράσεις τέτοιες όπως ανησυχία, ταραχή, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθησίες, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχωσικές διαταραχές, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς. Εφόσον παρουσιαστεί κάποια από αυτές, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου. Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν οι αντιδράσεις αυτές σε παιδιά και υπερήλικες.

#### ***Ειδικές ομάδες ασθενών:***

Σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν συνιστάται η χορήγηση clobazam.

Η διάρκεια της αγωγής θα πρέπει να είναι η ελάχιστη δυνατή. Οι υπερήλικες λαμβάνουν μειωμένη δόση (βλ. «Δοσολογία»). Επίσης μικρότερη δόση συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω του κινδύνου καταστολής της αναπνοής.

Η χορήγηση βενζοδιαζεπινών δεν συνιστάται σε ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική ανεπάρκεια, επειδή υπάρχει η προδιάθεση για πρόκληση εγκεφαλοπάθειας.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν συνιστώνται για την αρχική αντιμετώπιση ψυχωτικών παθήσεων.

Οι βενζοδιαζεπίνες δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνες για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης ή του άγχους που συνοδεύεται από κατάθλιψη (μπορεί να επιφέρουν πράξεις αυτοκτονίας).

Οι βενζοδιαζεπίνες θα πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού ή εθισμού σε φαρμακευτικές ουσίες.

Η κλοβαζάμη, μπορεί να προκαλέσει μυϊκή αδυναμία. Γι' αυτό, σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μυϊκή αδυναμία (εφόσον ανέχονται πλήρως την κλοβαζάμη, βλ. κεφ. 4.3 «Αντενδείξεις») απαιτείται ειδική παρακολούθηση και κρίνεται αναγκαία η μείωση της δόσης.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν συνιστάται η παράλληλη λήψη οιοπνεύματος επειδή επιτείνεται η

κατασταλτική δράση του Frisium κατά τη συγχορήγηση. Επιπλέον η ταυτόχρονη κατανάλωση οινόπνευματος μπορεί ν' αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλοβαζάμης κατά 50% και γι' αυτό να προκληθεί αύξηση της δράσης της. Αυτό επηρεάζει την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Ιδιαίτερα όταν η κλοβαζάμη χορηγείται σε υψηλότερες δόσεις αναμένεται αμοιβαία ενίσχυση της δράσης αν λαμβάνεται συγχρόνως με άλλα κατασταλτικά φάρμακα του ΚΝΣ (όπως είναι τα αντιψυχωσικά [νευροληπτικά], τα αγχολυτικά, συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, ηρεμιστικά αντιϊσταμινικά, αναισθητικά, υπνωτικά ή ναρκωτικά αναλγητικά ή άλλα ηρεμιστικά) ή με οινόπνευμα. Απαιτείται επίσης ιδιαίτερη προσοχή όταν η κλοβαζάμη χορηγείται σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με αυτές τις ουσίες ή με λίθιο.

Σε περιπτώσεις συγχορήγησης με αντιεπιληπτικά, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον ΗΕΓ έλεγχο λόγω πιθανής αλληλεπίδρασης με το χορηγούμενο αντιεπιληπτικό.

Ειδικότερα κατά τη συγχορήγηση του Frisium με βαλπροϊκό οξύ μπορεί να δημιουργηθεί ελαφριά ως μέτρια αύξηση της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, αν είναι δυνατό, να προσδιορίζονται τα επίπεδα των ουσιών στο αίμα.

Τα επίπεδα φαινοτοΐνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν εφόσον οι ασθενείς λαμβάνουν συγχρόνως κλοβαζάμη. Όπου είναι δυνατό, συνιστάται να παρακολουθούνται ταυτόχρονα τα επίπεδα φαινοτοΐνης στο αίμα.

Η καρβαμαζεπίνη και φαινοτοΐνη δυνατόν να προκαλέσουν αύξηση του μεταβολισμού της κλοβαζάμης σε N-desmethyl-clobazam. Η δράση των μυοχαλαρωτικών και υποξειδίου του αζώτου ενισχύεται.

Στην περίπτωση αναλγητικών ναρκωτικών μπορεί επίσης να παρουσιασθεί ενίσχυση της ευεξίας που μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ψυχικής εξάρτησης.

Φάρμακα που αναστέλλουν συγκεκριμένα ηπατικά ένζυμα (ιδιαίτερα το κυτόχρωμα P450), π.χ σιμετιδίνη, δυνατόν να επιτείνουν τη δραστηριότητα των βενζοδιαζεπινών.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Αν το Frisium συνταγογραφηθεί σε γυναίκα αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να προειδοποιείται ότι οφείλει να συμβουλευθεί τον ιατρό της σχετικά με τη διακοπή του φαρμάκου εφόσον σκοπεύει να καταστεί ή υπάρχει υποψία ότι είναι έγκυος.

Εφόσον το φάρμακο χορηγηθεί εξαιτίας επιβεβλημένων ιατρικών λόγων, κατά την τελευταία φάση της κύησης ή κατά τη διάρκεια του τοκετού σε υψηλές δόσεις υπάρχει η πιθανότητα εμφάνισης αντιδράσεων στο νεογνό, τέτοιες

όπως υποθερμία, υποτονία και μέτριας βαρύτητας καταστολή της αναπνοής, λόγω της φαρμακολογικής δράσης του φαρμάκου.

Επιπλέον βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες ελάμβαναν βενζοδιαζεπίνες κατά το χρονικό διάστημα του τελευταίου τριμήνου της κύησης δυνατόν να εμφανίσουν φυσική εξάρτηση και μπορεί να υπάρξει κίνδυνος εμφάνισης στερητικών συμπτωμάτων κατά τη μετεμβρυϊκή περίοδο.

Αφού οι βενζοδιαζεπίνες ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα, το Frisium δεν θα πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Καταστολή, αμνησία, ελαττωμένη συγκέντρωση και μειωμένη μυϊκή λειτουργία μπορεί να επηρεάσουν δυσμενώς την ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Αν η διάρκεια του ύπνου είναι ανεπαρκής, η πιθανότητα μειωμένης εγρήγορσης δυνατόν να αυξηθεί (βλ. επίσης «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Υπνηλία, αίσθημα αιμωδίας, μειωμένη εγρήγορση, επιμήκυνση του χρόνου αντίδρασης, σύγχυση, κόπωση, κεφαλαλγία, ίλιγγος, μυϊκή αδυναμία, αταξία, διπλωπία ή νυσταγμός. Τα φαινόμενα αυτά εμφανίζονται κυρίως κατά την έναρξη της αγωγής και συνήθως εξαφανίζονται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Ενίοτε αναφέρθηκαν και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ναυτία, αίσθημα ζάλης ή ελαφρύς τρόμος των δακτύλων, αύξηση του σωματικού βάρους, επιβραδυνόμενη ή μη καθαρή ομιλία (διαταραχές άρθρωσης), αβεβαιότητα στην κίνηση και βάδιση, αλλοιώσεις της libido ή δερματικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα ή κνησμός.

Σπανιότατα αναφέρθηκαν διαταραχές της συνείδησης, επιλεγμένες με αναπνευστικές διαταραχές μετά από μακρόχρονη χρήση βενζοδιαζεπινών, που ήταν ιδιαίτερα επίμονες σε ηλικιωμένα άτομα.

##### ***Αμνησία***

Κατά τη χορήγηση θεραπευτικών δόσεων μπορεί να παρουσιασθεί προχωρητική αμνησία. Ο κίνδυνος αυτός αυξάνει με μεγαλύτερες δοσολογίες. Τα φαινόμενα της αμνησίας μπορεί να συνοδεύονται με ανάρμωστη συμπεριφορά (βλ. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

##### ***Κατάθλιψη***

Κατά τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών είναι δυνατόν να εκδηλωθεί προϋπάρχουσα κατάθλιψη.

### ***Ψυχιατρικές και «παράδοξες» αντιδράσεις***

Όταν χορηγούνται βενζοδιαζεπίνες, συμπεριλαμβανόμενου και της clobazam είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται αντιδράσεις τέτοιες όπως ανησυχία, δυσκολία στο να αποκοιμηθεί ο ασθενής και διαταραγμένη συνέχιση του ύπνου, οξείες καταστάσεις διέγερσης, άγχος, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, παραισθήσεις, μανία, εφιάλτες, ψευδαισθήσεις, ψυχώσεις, συχνοί μυϊκοί σπασμοί, ανάρμοστη συμπεριφορά και άλλες ανεπιθύμητες αντιδράσεις συμπεριφοράς.

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανισθούν σε παιδιά και υπερήλικες. Όταν εμφανισθούν τέτοιου είδους αντιδράσεις θα πρέπει να διακόπτεται η αγωγή clobazam.

### ***Εξάρτηση***

Η χρήση (ακόμη και σε θεραπευτικές δόσεις) μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη σωματικής εξάρτησης: διακοπή της θεραπείας μπορεί να καταλήξει σε φαινόμενα στέρησης ή υποτροπής (βλ. «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Μπορεί να παρουσιασθεί ψυχική εξάρτηση. Έχει αναφερθεί κατάχρηση βενζοδιαζεπινών.

## **4.9 Συμπτώματα και αγωγή υπερδοσολογίας**

Όπως ισχύει και με τις άλλες βενζοδιαζεπίνες η υπερδοσολογία δεν αποτελεί κίνδυνο για τη ζωή, εκτός και αν συνδυασθεί με άλλα κατασταλτικά του Κ.Ν.Σ. (συμπεριλαμβανόμενου και του οινοπνεύματος).

Κατά την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με κάποιο φαρμακευτικό προϊόν, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να έχουν ληφθεί πολλαπλά φάρμακα.

Για να αντιμετωπισθεί η υπερδοσολογία με από του στόματος λαμβανόμενες βενζοδιαζεπίνες, πρέπει να προκληθεί έμετος (εντός μιας ώρας) εφόσον ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του ή πλύση στομάχου αφού έχουν προστατευθεί οι αναπνευστικές οδοί, αν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του. Αν δεν αναμένεται ωφέλεια από την κένωση του στομάχου χορηγείται ενεργοποιημένος άνθρακας για να ελαττωθεί η απορρόφηση. Θα πρέπει να υπάρχει ιδιαίτερη προσοχή για τις αναπνευστικές και καρδιαγγειακές λειτουργίες σε εντατική μονάδα.

Η υπόταση μπορεί να αντιμετωπισθεί με συμπλήρωση υποκατάστατων πλάσματος και αν είναι αναγκαίο με συμπαθητικομιμητικά.

Δευτεροπαθής αποβολή του δηλητηρίου (με ισχυρή διούρηση ή αιμοδιύλιση) είναι αναποτελεσματική.

Η υπερδοσολογία με βενζοδιαζεπίνες συνήθως εκδηλώνεται με ποικίλου βαθμού καταστολή του Κ.Ν.Σ. που κυμαίνεται από υπνηλία μέχρι κώμα.

Σε ήπιες περιπτώσεις τα συμπτώματα περιλαμβάνουν υπνηλία, πνευματική σύγχυση και λήθαργο. Σε πιο σοβαρές καταστάσεις εκδηλώνονται αταξία, υποτονία, υπόταση, καταστολή της αναπνοής, σπάνια κώμα και πολύ σπάνια

θάνατος.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία προκειμένου να εκτιμηθεί η δράση συμπληρωματικής χορήγησης φυσοστιγμίνης (ένας χολινεργικός παράγοντας) ή του ανταγωνιστή της βενζοδιαζεπίνης, φλουμαζεπίλη.

Κέντρο Δηλητηριάσεων - Αθήνα, τηλ.: 210 77 93 777

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**Κωδικός ATC: N05BA09**

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Είναι μια μακράς διάρκειας δράσης βενζοδιαζεπίνη.

· *Αγχολυτική δράση*

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα διαφόρων ειδών η κλοβαζάμη εμφανίζει μια σαφώς έκδηλη ηρεμιστική, αγχολυτική και κατευναστική δράση. Σε θεραπευτικά σχετικές δόσεις εμφανίζεται η ηρεμιστική δράση χωρίς να επηρεάζεται η κινητικότητα.

· *Δράση στον κινητικό συντονισμό*

Όπως όλες οι βενζοδιαζεπίνες έτσι και η κλοβαζάμη επηρεάζει το μυϊκό συντονισμό. Εντούτοις διαφοροποιείται από τις άλλες βενζοδιαζεπίνες, π.χ. διαζεπάμη και χλωροδιαζεποξείδη λόγω της ουσιώδους μικρότερης επίδρασης.

· *Αντισπασμωδική δράση*

Σε διαφορετικά είδη ζώων η κλοβαζάμη εμφανίζει έκδηλη αντισπασμωδική δράση, η οποία υπερβαίνει αυτή της χλωροδιαζεποξείδης.

· *Αναλγητική και δυναμική δράση νάρκωσης*

Η κλοβαζάμη μετά από χορήγηση διαφορετικών βαρβιτουρικών σε ποντικούς οδηγεί σε επιμήκυνση της διάρκειας της νάρκωσης. Ακόμη και η νάρκωση με οινόπνευμα ενισχύεται από την κλοβαζάμη.

Σε τρεις διαφορετικές δοκιμασίες άλγους η κλοβαζάμη εμφανίζει και αναλγητική δράση.

· *Δράση στο καρδιαγγειακό*

Η δράση της κλοβαζάμης στο καρδιαγγειακό σύστημα ερευνήθηκε σε διαφορετικά είδη ζώων. Η κλοβαζάμη όταν χορηγήθηκε στην αντίστοιχη δόση εμφάνισε μόνον μετά από 80-200 φορές από τη χορήγηση μικρή επίδραση και κυρίως υπό τη μορφή ελαφράς μείωσης της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και της συχνότητας αναπνοής.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες



Η κλοβαζάμη πρακτικά είναι αδιάλυτη στο νερό (1:12.500) και ο φαινόμενος συντελεστής κατανομής ανέρχεται στο 9 (n-octanol/φωσφορικό ρυθμιστικό διάλυμα pH 7,4).

Η κλοβαζάμη μετά την από του στόματος λήψη απορροφείται ταχέως κατ' ελάχιστον 87%. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα της κλοβαζάμης (40 mg) μετά από λήψη υπό μορφή κάψουλας, δισκίου ή διαλύματος (σε προπυλεν-γλυκόλη) αποδείχθηκε ότι δεν διέφερε σημαντικά. Μετά από εφάπαξ λήψη 20 mg κλοβαζάμης μετρήθηκαν ενδομεμονωμένα πολύ ασταθείς μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και κυμαίνονταν μεταξύ 222 και 1,036 ng/ml μετά από 0,25-4 ώρες. Παράλληλη λήψη οινοπνεύματος δυνατόν να ενισχύσει τη βιοδιαθεσιμότητα της κλοβαζάμης κατά 50%.

Η δέσμευση της κλοβαζάμης με τις πρωτεΐνες ανέρχεται σε 85-91% ενώ η δέσμευση με τα κυτταρικά συστατικά του αίματος είναι μόνον μικρή.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής είναι περίπου 18 ώρες και είναι ανεξάρτητος της δοσολογίας (10-40 mg/ημέρα). Η κλοβαζάμη διαπερνά τον πλακούντα και ακόμη ανιχνεύεται στο μητρικό γάλα. Δραστικές συγκεντρώσεις κλοβαζάμης δυνατόν να επιτευχθούν στο αίμα του εμβρύου και στο μητρικό γάλα.

Η κλοβαζάμη αποβάλλεται κυρίως μέσω της ηπατικής καθάρσεως, όπου η κλοβαζάμη βιομετασχηματίζεται βραδύτερα στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Στο πλάσμα εμφανίζονται ως κύριοι μεταβολίτες η N-δισμεθυλ-κλοβαζάμη και η 4-υδροξυκλοβαζάμη. Η 4-υδροξυ-N-δισμεθυλ-κλοβαζάμη ανευρίσκεται μόνον σε δευτερεύουσα μάζα. Μετά από εφάπαξ χορήγηση 30 mg κλοβαζάμης η N-δισμεθυλ-κλοβαζάμη επιτυγχάνει τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από 24-72 ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ανέρχεται σε 50 ώρες.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Σε μελέτες τοξικότητας που διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους, κούνελους και ινδόχοιρους ως συμπτώματα της οξείας τοξικότητας από την κλοβαζάμη εμφανίσθηκαν καταστολή, αταξία, απώλεια αντανακλαστικών και υποθερμία.

Σε σκύλους όπου χορηγήθηκαν δόσεις μεταξύ 2,5-80 mg/kg ημερησίως παρουσιάσθηκαν σε εξάρτηση με τη δόση κατεύναση, υπνηλία, αταξία και ελαφρύς τρόμος. Στην παραπέρα πορεία τα συμπτώματα αυτά εξαφανίσθηκαν σχεδόν εξ ολοκλήρου. Παρόμοια δοσοεξαρτώμενα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε πιθήκους όταν χορηγήθηκαν από του στόματος 2,5-20 mg/kg κλοβαζάμης ημερησίως.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε ποντικούς, αρουραίους και κούνελους ευαίσθητους στη θαλιδομίδη σχετικά με την τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή χορηγώντας ημερήσιες δόσεις μέχρι 100 mg/kg κλοβαζάμης δεν εμφάνισαν κάποια ένδειξη τερατογόνου δράσης.

Σε μελέτες ως προς τη γονιμότητα που διεξήχθησαν σε ποντικούς με ημερήσιες δόσεις κλοβαζάμης 200 mg/kg και σε αρουραίους με ημερήσιες δόσεις 85 mg/kg δεν παρατηρήθηκε κάποια διαταραχή ως προς τη γονιμότητα και καμιά επίδραση στην κύηση.

Στους αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκε η μεγαλύτερη δόση (100 mg/kg σωματικού βάρους) ανευρέθη σημαντική αύξηση του κυτταρικού αδενώματος του ωοθυλακίου.

Είναι γνωστό, ότι η κλοβαζάμη, όπως επίσης και οι άλλες βενζοδιαζεπίνες, προκαλεί ενεργοποίηση του θυρεοειδούς αδένος σε αρουραίους.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε άλλα είδη ζώων (ποντικός, σκύλος και πίθηκος) δεν παρουσίασαν τέτοιες αλλοιώσεις. Η κλοβαζάμη δεν δρα γενετοξικά και δεν μεταμορφώνει τα κύτταρα. Σε κλινικά σχετικές δόσεις (20-80 mg) που χορηγήθηκαν στους ανθρώπους δεν παρατηρήθηκαν κάποιες επιδράσεις στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

- Lactose
- Maize starch
- Talc
- Highly dispersed silicon dioxide
- Magnesium stearate (*φωτικής προέλευσης*)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

5 χρόνια.

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση**

Το Frisium διατηρείται σε θερμοκρασία  $\leq 25$  °C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Frisium φέρεται σε κυψέλες.

- *Frisium 10 mg*

Κάθε κουτί περιέχει 20 ή 30 δισκία των 10 mg.

Επιπλέον, διατίθεται το προϊόν και στη νοσοκομειακή συσκευασία των 60 δισκίων [BLIST 3 x 20].

- *Frisium 20 mg*  
Κάθε κουτί περιέχει 20 ή 30 δισκία των 20 mg.  
Επιπλέον, διατίθεται το προϊόν και στη νοσοκομειακή συσκευασία των 60 δισκίων [BLIST 3 x 20].

**6.6 Οδηγίες για τη χρήση/χειρισμό**

Δεν εφαρμόζεται.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Sanofi-aventis ΑΕΒΕ**

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- *Frisium 10 mg*: 45231/16.09.2009
- *Frisium 20 mg*: 45233/16.09.2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

- *Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:*
  - Frisium 10 mg  
10.04.1979
  - Frisium 20 mg  
21.12.1979
- *Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:*
  - Frisium 10 mg  
45231/16.09.2009
  - Frisium 20 mg  
45233/16.09.2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

30.11.2004