

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фризиум



Регистрационный номер:

Торговое наименование: Фризиум.

Международное непатентованное наименование: клобазам.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав:

1 таблетка 10 мг содержит: действующее вещество: клобазам – 10,0 мг; вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, тальк, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с риской и гравировками В и GL на одной стороне таблетки и гравировкой логотипа Hoechst на другой стороне таблетки.

Фармакотерапевтическая группа: производные бензодиазепина.

Код АТХ: N05BA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Клобазам – противосудорожное, анксиолитическое средство, производное 1,5-бензодиазепина. При приеме в однократной дозе до 20 мг или разделённой дозе до 30 мг клобазам не оказывает воздействие на психомоторные функции организма, выполнение квалифицированной работы, память или высшие психические функции.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь клобазам быстро и полностью всасывается. Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) составляет 0,5-4,0 ч. Прием препарата с пищей или жидкостью замедляет абсорбцию приблизительно на 1 ч, но не оказывает влияние на общую степень абсорбции. Прием пищи не влияет на фармакокинетический профиль препарата. Одновременное применение алкоголя может увеличить биодоступность клобазам на 50%.

Распределение

После однократного приема дозировки 20 мг наблюдалась межиндивидуальная вариабельность в значения максимальной концентрации (C_{max}) в плазме крови (222-709 нг/мл) по истечении 0,25-4 ч. Клобазам является липофильным веществом и быстро распределяется по всему организму.

Согласно данным фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения в стационарном состоянии составляет приблизительно 102 л и не зависит от концентрации в терапевтическом диапазоне. Приблизительно 80-90% клобазам связано с белками плазмы крови.

Накопление клобазам до равновесной концентрации происходит за 2-3 приема, тогда как активный метаболит *N*-десметилклобазам накапливается приблизительно в 20 раз дольше после приема клобазам дважды в день. Равновесные концентрации достигаются приблизительно в течение 2 недель.

Метаболизм

Клобазам быстро и широко метаболизируется в печени. Метаболизм клобазам происходит главным образом путем деметилирования в печени до *N*-десметилклобазам, опосредованного действием цитохрома CYP3A4 и в меньшей степени CYP2C19. *N*-десметилклобазам является активным метаболитом и основным циркулирующим метаболитом, зафиксированным в плазме крови человека.

N-десметилклобазам подвергается дальнейшему метаболизму в печени с образованием 4-гидрокси-*N*-десметилклобазам в основном под действием CYP2C19.

У пациентов с низкой активностью метаболизма CYP2C19 отмечалось пятикратное увеличение концентрации *N*-десметилклобазам по сравнению с пациентами, имеющими высокую активность метаболизма CYP2C19.

Клобазам является слабым ингибитором CYP2D6. Одновременный прием с декстрометорфаном приводит к увеличению AUC на 90% и значений C_{max} на 59% для декстрометорфана.

Одновременный прием 400 мг кетоконазола (ингибитор CYP3A4) увеличивал AUC клобазам на 54% без влияния на C_{max} . Эти изменения не считаются клинически значимыми.

Выведение

Согласно данным фармакокинетического анализа период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови клобазам и основного метаболита *N*-десметилклобазам составляет 36 ч и 79 ч соответственно.

Клобазам очищается в основном путем метаболизма в печени с последующей почечной

элиминацией. Приблизительно 80% введенной дозы клобазама восстанавливается в моче и приблизительно 11 % в кале. Менее 1 % неизмененного клобазама и менее 10 % неизмененного *N*-десметилклобазама выводятся через почки.

Показания к применению

- симптоматическое лечение острых и хронических состояний напряжения, возбуждения и тревоги;
- эпилепсия (в качестве дополнительной терапии у пациентов, не достигших ремиссии на терапии одним или более противоэпилептическими препаратами).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к клобазаму, производным бензодиазепаина или к какому-либо из вспомогательных веществ препарата;
- состояния острого алкогольного отравления, передозировка снотворными или обезболивающими средствами, нейролептиками, антидепрессантами, солями лития;
- спинальная и мозжечковая атаксия;
- тяжелые нарушения функции поджелудочной железы;
- тяжелая печеночная недостаточность (риск развития печеночной энцефалопатии), тяжелые заболевания печени (особенно лекарственный гепатит) в анамнезе у пациента и/или у его близких кровных родственников (риск развития энцефалопатии);
- наркотическая или алкогольная зависимость в анамнезе (повышенный риск развития зависимости);
- миастения гравис (риск усугубления мышечной слабости);
- тяжелая дыхательная недостаточность (риск ухудшения состояния);
- синдром апноэ во сне (риск ухудшения состояния);
- синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- детский возраст до 3 лет.

С осторожностью:

- печеночная недостаточность легкой и умеренной степени и поджелудочной железы в анамнезе;

- врожденные ферментопатии;
- угнетение костномозгового кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- почечная недостаточность (требуется коррекция дозы);
- одновременный прием нескольких противосудорожных препаратов (из-за повышенного риска развития поражения печени);
- одновременный прием препаратов, провоцирующих судорожные припадки или снижающих порог судорожной готовности, таких как трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, производные фенотиазина, производные бутерофенона, хлорохин, бупропион, трамадол (риск провоцирования судорожных припадков);
- одновременный прием нейролептиков, ингибиторов моноаминоксидазы (МАО), антидепрессантов, бензодиазепинов (возможность потенцирования их эффектов).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение клобазама противопоказано во время беременности и у женщин с детородным потенциалом в отсутствие эффективных методов контрацепции во время лечения препаратом. Данные о применении клобазама у беременных ограничены. Тем не менее, большое количество данных, собранных в когортных исследованиях, не продемонстрировало доказательств возникновения серьезных пороков развития после воздействия бензодиазепинов в течение I триместра беременности, хотя эпизоды развития расщелин губы и неба наблюдались в исследованиях случай-контроль.

Клобазам проникает через плаценту. В исследованиях на животных было выявлено токсическое действие в отношении репродуктивной функции.

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны быть проинформированы о рисках и пользе применения клобазама во время беременности.

Женщины с сохраненной репродуктивной функцией должны быть проинформированы о необходимости обратиться к своему врачу по поводу прекращения приема препарата, если они беременны или намерены забеременеть.

Если принято решение о продолжении терапии клобазамом, следует использовать минимальную эффективную дозу препарата.

Случаи снижения подвижности и вариабельности сердечного ритма плода были описаны после приема бензодиазепинов в ходе второго и (или) третьего триместров беременности.

Применение клобазама до или во время родов может привести к возникновению угнетения дыхания (включая респираторный дистресс-синдром и апноэ), которое может быть связано

с другими нарушениями, такими как признаки седации, гипотермия, гипотония и трудности с кормлением новорожденного (признаки и симптомы так называемого «синдрома гибкого младенца»).

Кроме того, у детей, рожденных от матерей, которые принимали бензодиазепины в течение более длительных периодов на более поздних сроках беременности, может развиваться физическая зависимость. Имеется риск развития симптомов абстиненции в постнатальном периоде. Рекомендуется соответствующий мониторинг новорожденного в послеродовом периоде.

Грудное вскармливание

Бензодиазепины выделяются в грудное молоко. Применение препарата в период грудного вскармливания противопоказано.

Фертильность – данные отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутри, вне зависимости от приема пищи, целиком, либо измельчив и смешав с яблочным пюре.

Таблетка 10 мг может быть разделена на равные половинки по 5 мг каждая.

Режим дозирования при лечении приступов тревожности

Рекомендуемая доза для развития анксиолитического эффекта у взрослых составляет 20-30 мг/сутки в дробных дозах либо однократно перед сном. Максимальная суточная доза, применяемая в отношении взрослых пациентов с приступами сильной тревоги, получающих терапию данным препаратом, составляет до 60 мг в сутки.

Следует использовать минимальную дозу препарата, способствующую эффективному контролю за симптомами заболевания. После улучшения симптомов доза препарата может быть снижена.

Препарат не следует применять более 4 недель. Продолжительный прием препарата в качестве анксиолитического средства не рекомендован. В некоторых случаях может потребоваться продление терапии сверх максимального срока; лечение не должно быть продлено без повторной оценки состояния пациента с получением особого экспертного мнения. Настоятельно рекомендуется избегать продолжительных периодов непрерывного лечения препаратом, так как это может привести к развитию зависимости. При отмене препарата дозу уменьшают постепенно. Пациентам, которые принимали препарат в течение продолжительного времени, в случае отмены препарата может потребоваться более длительный период постепенного снижения дозы препарата.

Пожилый возраст

У пациентов пожилого возраста, более чувствительных к эффектам психотропных препаратов, для лечения тревожности препарат может быть использован в дозах 10-20 мг/сутки. Лечение следует начинать с минимальной дозы и постепенно увеличивать ее под пристальным медицинским наблюдением.

Режим дозирования при лечении эпилепсии в сочетании с одним или несколькими противосудорожными препаратами

При лечении эпилепсии рекомендуемая начальная доза составляет 20-30 мг/сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 60 мг/сутки.

Детский возраст до 6 лет

Препараты группы бензодиазепинов не следует назначать детям без предварительного проведения тщательной оценки необходимости данной терапии. Препарат Фризиум, таблетки, 10 мг, не следует назначать детям в возрасте от 6 месяцев до 3 лет, за исключением случаев, когда необходимо проведение противосудорожной терапии по особым показаниям

У детей лечение следует начинать с минимальной начальной дозы и постепенно увеличивать дозировку под пристальным медицинским наблюдением. Стандартное лечение рекомендуется начинать с дозы 5 мг в сутки. Поддерживающая доза составляет 0,3-1 мг/кг массы тела в сутки и обычно считается достаточной.

На сегодняшний день не существует лекарственной формы препарата для безопасного и точного дозирования при лечении детей младше 6 лет, по этой причине невозможно дать рекомендации в отношении дозы препарата, которую можно применять у детей данной возрастной категории.

Оценку состояния пациента следует проводить повторно не позднее, чем через 4 недели после начала терапии и далее регулярно с целью принятия решения о целесообразности дальнейшего лечения препаратом.

Возможно, потребуется сделать перерыв в лечении в случае развития феномена «истощения» действия препарата; возобновлять терапию далее следует с назначения минимальной дозы. При завершении лечения (также у пациентов, не ответивших на терапию) снижать дозу препарата рекомендуется постепенно, так как риск развития синдрома «отмены» («рикошета») выше после резкой отмены препарата.

Побочное действие

Частота возникновения нежелательных реакций определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко

(< 1/10000), частота неизвестна (не может быть подсчитана на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

часто: снижение аппетита.

Нарушения психики:

часто: раздражительность, агрессивность, возбужденное состояние, депрессия (могут проявиться признаки ранее существовавшего депрессивного расстройства), привыкание к препарату (в особенности при длительном применении), агитация; *нечасто*: аномально поведение, спутанность сознания, тревожность, бред, ночные кошмары, навязчивые идеи, потеря либидо (в особенности при применении больших дозировок в течение длительного времени); *частота неизвестна*: лекарственная зависимость (в особенности при длительном применении), бессонница, злость, галлюцинации, психотические расстройства, снижение качества сна, суицидальные мысли.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: сонливость, в особенности в начале терапии и при назначении высоких дозировок; *часто*: седация, головокружения, нарушение внимания, замедленная речь/расстройство артикуляции/нарушения функции речи (в особенности при высоких дозах или при длительном применении, обратимо), головная боль, тремор, атаксия; *нечасто*: эмоциональное выгорание, амнезия (может сопровождаться аномальным поведением), расстройство памяти, антероградная амнезия (при обычных дозировках, чаще при более высоких дозировках); *частота неизвестна*: когнитивные расстройства, измененное состояние сознания (в особенности у пожилых пациентов, может сочетаться с нарушениями дыхания), нистагм (в особенности при высоких дозах или при длительном применении), нарушение походки (в особенности при высоких дозах или при длительном применении, обратимо).

Нарушения со стороны органа зрения:

нечасто: диплопия (в особенности при высоких дозах или при длительном применении, обратимо).

Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения:

частота неизвестна: угнетение дыхания, нарушение дыхания у пациентов с нарушением дыхательной функции в анамнезе, например, при бронхиальной астме или нарушении мозгового кровообращения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: сухость во рту, тошнота, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: сыпь; *частота неизвестна*: реакции фоточувствительности, уртикария, токсический эпидермальный некролиз (включая летальный исход), синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

частота неизвестна: мышечный спазм, мышечная слабость.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

очень часто: чувство усталости (в особенности при высоких дозах или при длительном применении); *нечасто*: повышение массы тела (в особенности при высоких дозах или при длительном применении); *частота неизвестна*: заторможенная реакция на раздражители, гипотермия.

Передозировка

Передозировка бензодиазепинов обычно проявляется степенями угнетения центральной нервной системы (ЦНС) от сонливости до комы. В легких случаях симптомы включают сонливость, спутанность сознания и летаргию, в более серьезных случаях симптомы могут включать атаксию, гипотонию, гипотензию, угнетение дыхания, редко кому и очень редко летальный исход. Как и в случае с другими бензодиазепинами, передозировка не должна представлять угрозы для жизни, если она не сочетается с приемом других лекарственных средств, угнетающих ЦНС (включая алкоголь).

В лечении передозировки рекомендуется учитывать возможное участие нескольких веществ. После передозировки пероральными бензодиазепинами следует вызвать рвоту (в течение 1 ч), если пациент находится в сознании, или промыть желудок с защитой дыхательных путей, если пациент без сознания. Если опорожнению желудка не принесло пользы, следует дать активированный уголь, чтобы уменьшить всасывание. Особое внимание следует уделить дыхательной и сердечно-сосудистой функциям в интенсивной терапии.

Вторичная элиминация клобазама (путем форсированного диуреза или гемодиализа) неэффективна.

Следует рассмотреть возможность использования флумазенила в качестве антагониста бензодиазепина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Этиловый спирт

Сопутствующее употребление алкоголя может увеличить биодоступность клобазама на 50 % и, следовательно, усилить действие клобазама, например, седативный эффект.

Препараты, оказывающие влияние на центральную нервную систему (ЦНС)

Особенно при применении клобазама в более высоких дозах, усиление центрального депрессивного аффекта может наблюдаться в случаях одновременного применения с антипсихотиками, снотворными средствами, анксиолитиками или седативными средствами, антидепрессантами, наркотическими анальгетиками, противосудорожными препаратами, анестетиками и седативными антигистаминными средствами. Особая осторожность также необходима при назначении клобазама в случаях интоксикации перечисленными средствами или литием.

Опиоидные лекарственные средства

Одновременный прием бензодиазепинов, в том числе клобазама, и опиоидов, повышает риск развития седации, угнетения дыхания, комы и летального исхода из-за аддитивного воздействия на ЦНС. Необходимо уменьшить дозировку и продолжительность одновременного применения бензодиазепинов и опиоидов.

Противосудорожные лекарственные средства

Одновременное применение клобазама с противосудорожными препаратами (например, фенитоин, вальпроевая кислота) может вызвать изменение концентрации этих препаратов в плазме крови. При использовании в качестве дополнительной терапии для лечения эпилепсии дозировку клобазама следует титровать путем мониторинга электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и уровней других препаратов в плазме крови.

Фенитоин и карбамазепин могут вызывать увеличение метаболической конверсии клобазама в активный метаболит *N*-десметилклобазам.

Стрипентол повышает концентрации клобазама и его активного метаболита *N*-десметилклобазама в плазме крови путем ингибирования CYP3A и CYP2C19. Мониторинг уровней клобазама и активного метаболита в плазме крови рекомендуется проводить до начала применения стрипентола, а затем, после достижения новой равновесной концентрации, т.е. приблизительно через 2 недели. Рекомендуется проводить клинический мониторинг, может потребоваться коррекция дозы.

Наркотические анальгетики

Одновременный прием клобазама с наркотическими анальгетиками может привести к усилению эйфории и психологической зависимости.

Мышечные релаксанты

Эффект миорелаксантов, анальгетиков и закиси азота может быть усилен.

Ингибиторы CYP2C19

Сильные и умеренные ингибиторы CYP2C19 могут привести к усилению действия *N*-десметилклобазама, активного метаболита клобазама. Может потребоваться коррекция

дозы клобазама при одновременном применении с сильными (например, флуконазолом, флувоксамином, тиклопидином) или умеренными (например, омепразолом) ингибиторами CYP2C19.

Субстраты изофермента CYP2D6

Клобазам является слабым ингибитором изофермента CYP2D6. Может потребоваться коррекция дозы препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP2D6 (например, декстрометорфан, пимозид, пароксетин, небиволол).

Особые указания

Амнезия

Прием бензодиазепинов может вызвать амнезию. В случае потери памяти или тяжелой амнезии применение бензодиазепинов может препятствовать психологической адаптации.

Мышечная слабость

Прием клобазама может вызвать мышечную слабость. Таким образом, у пациентов с мышечной слабостью, атаксией позвоночника или мозжечка, а также апноэ во сне в анамнезе может потребоваться снижение дозы клобазама.

Клобазам противопоказан пациентам с миастенией.

Депрессия и расстройства личности

У пациентов с депрессией и агрессивным поведением по отношению к себе и окружающим, может отмечаться склонность к суициду, поэтому следует соблюдать особую осторожность при назначении бензодиазепинов у пациентов с расстройствами личности.

Зависимость

Использование бензодиазепинов (включая клобазам) может привести к развитию физической и психической зависимости. Риск развития зависимости увеличивается с увеличением дозировки и продолжительности лечения, а также повышается у пациентов с алкогольной или наркотической зависимостью в анамнезе. Поэтому продолжительность лечения должна быть максимально короткой.

В случае развития физической зависимости резкое прекращение лечения будет сопровождаться симптомами отмены (или синдромом «рикошета»). Синдром отмены характеризуется рецидивом в усиленной форме первоначальных показаний к применению клобазама, что может сопровождаться другими реакциями, включая изменения настроения, беспокойство или нарушения сна.

Синдром отмены может также возникать при резком переходе от бензодиазепина с длительной продолжительностью действия (например, клобазам) к препаратам с короткой продолжительностью действия.

Серьезные побочные реакции со стороны кожных покровов

В ходе постмаркетингового наблюдения применения клобазама как у детей, так и у взрослых сообщалось о серьезных нежелательных реакциях со стороны кожных покровов, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Большинство зарегистрированных случаев связано с сопутствующим использованием других лекарственных средств, которые могут приводить к развитию серьёзных нежелательных реакций со стороны кожных покровов, в том числе противоэпилептических препаратов. Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз могут привести к летальному исходу.

Пациентам следует внимательно следить за признаками или симптомами синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, особенно в течение первых 8 недель лечения. Прием клобазама должен быть незамедлительно прекращен при подозрении на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. Если все признаки или симптомы указывают на развитие синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза применение клобазама не может быть возобновлено, необходимо рассмотреть возможность назначения альтернативной терапии.

Угнетение дыхания

Клобазам противопоказан пациентам с тяжелой дыхательной недостаточностью. У пациентов с хронической или острой дыхательной недостаточностью необходимо тщательно мониторить дыхательную функцию, может потребоваться снижение дозы клобазама.

Почечная и печеночная недостаточность

У пациентов с нарушением функции почек или печени повышается чувствительность к клобазаму и риск развития нежелательных реакций. В этих случаях может потребоваться снижение дозы препарата. При длительном лечении необходимо регулярно контролировать функцию печени и почек.

Пациенты пожилого возраста

В пожилом возрасте из-за повышенной чувствительности к нежелательным реакциям, таким как сонливость, головокружение, мышечная слабость, существует повышенный риск обмороков или падения, которое может привести к серьезным травмам. Рекомендуется снижение дозы.

Толерантность при эпилепсии

При лечении эпилепсии бензодиазепинами, включая клобазам, следует учитывать возможность снижения противосудорожного эффекта (развития толерантности) в ходе лечения.

Пациенты с низкой активностью изофермента CYP2C19 Ожидается, что у пациентов с медленным метаболизмом изофермента CYP2C19 концентрация активного метаболита *N*-десметилклобазама будет повышена по сравнению с пациентами - быстрыми метаболизаторами изофермента CYP2C19. Поскольку это может привести к усилению нежелательных явлений необходима коррекция дозы клобазама (например, низкая начальная доза с тщательным титрованием дозы).

Алкоголь

Пациентам рекомендуется воздерживаться от употребления алкоголя во время лечения клобазамом (повышенный риск развития седативного эффекта и других нежелательных реакций).

Одновременный прием опиоидов и бензодиазепинов

Одновременный прием опиоидов и бензодиазепинов, включая клобазам, может привести к развитию седативного эффекта, угнетению дыхания, коме и летальному исходу. Таким образом, одновременное назначение опиоидов и бензодиазепинов может рассматриваться только у пациентов, для которых альтернативные варианты лечения неэффективны.

Если принято решение назначать лечение клобазамом одновременно с опиоидами, необходимо принимать самые низкие эффективные дозы и в минимально короткий срок, а также внимательно наблюдать за пациентами в отношении признаков и симптомов угнетения дыхания и седации.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Управление транспортными средствами и механизмами противопоказано.

Форма выпуска

Таблетки, 10 мг.

По 20 таблеток в блистер из ПВХ/Алю. По 5 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не принимать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

САНОФИ-АВЕНТИС ФРАНС, Франция.

Производитель

Санофи Винтроп Индустри

56, рут де Шуази о Бак, 60205, КОМПЬЕНЬ, Франция.

Претензии потребителей направлять по адресу

АО «Санофи Россия»

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

тел.: +7 (495) 721-14-00; факс: +7 (495) 721-14-11

Старший менеджер по регистрации



Айриян И.К.