KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GENOBAZ 10 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Klobazam 10 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks, bir tarafı çentikli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GENOBAZ, Lennox-Gastaut sendromu (LGS) ile ilişkili nöbetlerin yardımcı tedavisinde endikedir. GENOBAZ, bir ya da daha fazla anti-epileptik tıbbi ürünleriyle standart tedavi sırasında nöbetleri kontrol altına alınamamış epilepsili hastalar için ek tedavi olarak endikedir.

GENOBAZ, anksiyete bozukluklarında ya da diğer psikiyatrik bozukluklarda ortaya çıkan akut ya da kronik anksiyetenin kısa süreli semptomatik tedavisi için endikedir.

Anksiyete belirtilerinin başka bir psikiyatrik bozukluğun (örneğin organik kökenli sekonder anksiyete bozuklukları, duygu durum bozuklukları, psikotik bozukluklar, somatoform bozukluklar gibi) seyri esnasında ortaya çıkması durumunda primer bozukluğun tedavi edilmesi esastır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doz ve kullanım süresi tedavi yanıtına göre uyarlanmalıdır. Olası reaksiyon bozulmasına dikkat edilmelidir. GENOBAZ mümkün olan en düşük doz ve en kısa sürede kullanılmalıdır ve tedavi boyunca hastanın sedasyon ve tolerans gelişimi bakımından izlenmesi önemlidir.

Lennox-Gastaut sendromunun (LGS) tedavisi:

Hastaları vücut ağırlığına göre dozlayın. Klinik etkinlik ve tolere edilebilirliğe dayalı olarak her vücut ağırlığı grubu içinde dozlamayı bireyselleştirin. Tablo I'deki her bir dozun (örn. ≤30 kg ağırlık grubunda 5 ila 20 mg) etkili olduğu gösterilmiştir, ancak artan dozla etkinlik artmaktadır. Doz artışına haftalıktan daha hızlı devam etmeyin çünkü klobazamın ve aktif metabolitinin serum konsantrasyonlarının kararlı duruma ulaşması sırasıyla 5 ve 9 gün gerektirir.

	≤30 kg Vücut ağırlığı	> 30 kg Vücut ağırlığı
Başlangıç Dozu	5 mg	10 mg
Başlangıç 7. Gün	10 mg	20 mg
Başlangıç 14. Gün	20 mg	40 mg

Anksiyete tedavisi

Yetişkinler için olağan anksiyolitik doz, bölünmüş dozlar halinde veya geceleri verilen tek doz halinde günde 20-30 mg'dır. Şiddetli anksiyetesi olan yetişkin hastaların tedavisinde, günlük 60 mg'a kadar olan dozlar uygulanabilmektedir. Semptomları kontrol altına alabilecek en düşük doz kullanılmalıdır. Semptomların düzelmesinden sonra doz azaltılabilir. Anksiyolitik olarak, 4 haftadan uzun süre kullanılması önerilmez. Öte yandan bazı durumlarda, maksimum tedavi süresinin uzatılması gerekli olabilir, hastanın durumu ve tedaviye devamının gerekliliği bir uzman tarafından yeniden değerlendirilmeden tedavi uzatılmamalıdır. Bağımlılığa yol açabileceğinden, anksiyete belirtilerinin uzun süreli kesintisiz tedavisinden özellikle kaçınılması önerilir. Tedavi her zaman kademeli olarak kesilmelidir. GENOBAZ'ı uzun süre kullanan hastalarda tedavi kesilirken, doz azaltımında daha uzun bir süreye gereksinim olabilir.

Uygulama şekli:

Ağızdan alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klobazama duyarlılık ve yan etkilere duyarlılık artar ve dozun azaltılması gerekli olabilir. Uzun süreli tedavide böbrek ve karaciğer fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Epilepsinin bir veya daha fazla diğer antikonvülsanlarla birlikte tedavisi

Diğer benzodiazepinler gibi GENOBAZ'ın anti-epileptik etkinliği de tedavi süresi içinde azalabilir.

Yetişkinler:

Günde 20-30 mg klobazam başlangıç dozu, kademeli olarak yaklaşık 60 mg klobazam maksimum günlük dozuna yükseltilir. Sabit dozlar (örn. 20 mg/gün) ve aralıklı tedavinin (GENOBAZ'ın geçici olarak kesilmesi ve tekrar reçetelenmesi) de etkili olduğu görülmüştür.

6 yaşın üstündeki çocuklar:

Klobazam tedavisine günlük 5 mg olarak başlanması önerilmektedir. Günlük 0.3 ila 1.4 mg/kg vücut ağırlığı idame dozu çoğunlukla yeterlidir.

Güvenli ve doğru dozlama sağlayacak yaşa uygun bir formülasyon bulunmadığından, 6 yaşından küçük çocuklar için bir dozaj önerisinde bulunulmamaktadır.

Yaşlı Hastalar

Yaşlı hastalarda advers etkilere karşı daha yüksek hassasiyet olabilir ve dikkatli gözlem altında düşük başlangıç dozları ile kademeli doz artışları gerektirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Epilepsiye yönelik kombinasyon tedavisinin kesilmesi:

Başarısız olduysa bile, tedavi, dozun kademeli olarak düşürülmesiyle geri çekilmelidir, aksi halde yüksek nöbet eğilimi ortadan kaldırılamaz.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalar:

Böbrek ve karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalar GENOBAZ tedavisine daha güçlü reaksiyon gösterebileceği ve istenmeyen etkilere karşı daha eğimli olabileceği için, düşük bir dozla başlanması ve dikkatli gözlem altında kademeli olarak artırılması gereklidir. Uzun süreli tedavi durumunda önlem olarak böbrek ve karaciğer fonksiyonu izlenmelidir.

Uygulama şekli:

Tabletler bütün halde ya da ezilip elma püresine karıştırılarak verilebilir. GENOBAZ 10 mg tabletler, 5'er mg'lık eşit dozlara bölünebilir. GENOBAZ tok veya aç karnına alınabilir. Doz gün içinde bölünürse, akşam daha yüksek bir oranda alınmalıdır. Tek akşam dozu olarak 30 mg'a kadar klobazam dozları da reçetelenebilir.

Anksiyete ilişkili uyku bozukluğu belirtileri asıl tedavi hedefi ise, dozun tamamının akşamları tek bir seferde verilmesi önerilir.

Uygulama süresi:

Ani olarak gelişen gerginlik, ajitasyon ve anksiyete durumlarını içeren vakalarda, GENOBAZ tek doz ya da birkaç gün olarak kullanılmalıdır. Kronik anksiyete durumlarında, kullanım süresi rahatsızlığın seyrine bağlıdır. Doktor, özellikle hastada semptom görülmüyorsa tedavinin devam edip etmeyeceğine karar vermek için tedavi

başladıktan en fazla iki hafta sonra ve ardından düzenli olarak hastanın durumunu değerlendirmelidir. Tedavinin toplam süresi genel olarak 4 hafta ile sınırlandırılmalıdır. Belli durumlarda, maksimum tedavi süresini uzatmak gerekebilir. Bu tür durumlarda tedavi, hastanın durumu yeniden değerlendirilmeden uzatılmamalıdır. Bağımlılığa yol açabileceği için anksiyolitik olarak sürekli uzun süreli kullanımdan kaçınılmalıdır.

Kombine epilepsi tedavisini içeren durumlarda, doktor tedavinin devam edip etmeyeceğine karar vermek için tedavi başladıktan en fazla dört hafta sonra ve ardından düzenli olarak hastanın durumunu değerlendirmelidir. Etkinin gerilemesi durumunda tedaviye ara verilerek düşük dozla yeniden başlamak faydalı olabilir.

Tedavi bitiminde (terapötik etki olmadığı vakalar dahil), yoksunluk semptomları/depreşme fenomeni riski tedavinin aniden kesilmesi sonrasında daha büyük olduğundan, dozajın kademeli olarak düşürülmesi önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

GENOBAZ aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Benzodiazepinlere veya GENOBAZ'ın yardımcı maddelerinden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bkz. Bölüm 6.1).
- Herhangi bir uyuşturucu veya alkol bağımlılığı öyküsü olan hastalarda (bağımlılık gelişme riskinin artması).
- Myastenia gravisli hastalarda (kas zayıflığının şiddetlenme riski).
- Ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda (kötüleşme riski).
- Uyku apne sendromu olan hastalarda (kötüleşme riski).
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (ensefalopatiyi hızlandırma riski).
- Hamileliğin ilk trimesterinde (ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım için Bkz. Bölüm 4.6).
- Emziren kadınlarda.

Benzodiazepinler, kullanım ihtiyacı dikkatli bir şekilde değerlendirilmeden çocuklara verilmemelidir. GENOBAZ, zorunlu endikasyonun olduğu antikonvülsan tedavi için istisnai durumlar dışında, 6 ay ile 3 yaş arasındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Amnezi</u>

Benzodiazepinlerle amnezi oluşabilir. Kayıp veya yas durumunda psikolojik uyum benzodiazepinler tarafından engellenebilir.

<u>Kas Güçsüzlüğü</u>

Klobazam kas zayıflığına neden olabilir. Bu nedenle önceden kas zayıflığı veya spinal veya serebellar ataksisi veya uyku apnesi olan hastalarda özel gözlem gereklidir ve dozun azaltılması gerekli olabilir. Klobazam miyastenia gravis hastalarında kontrendikedir.

İntihar düşüncesi, intihar girişimi, intihar ve depresyon

Bazı epidemiyolojik çalışmalar, depresyonu olan veya olmayan ve benzodiazepinler ve klobazam dahil diğer hipnotiklerle tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi, intihar girişimi ve intihar vakalarının arttığını ileri sürmektedir. Ancak nedensel bir ilişki kurulmamıştır (Bkz. bölüm 4.8).

Kişilik bozuklukları

Baskılanmanın kalkmasına bağlı etkiler çeşitli şekillerde ortaya çıkabilir. Depresyondaki hastalarda intihara zemin hazırlanabilir, kendine ve başkalarına karşı saldırgan davranışlar ortaya çıkabilir. Bu nedenle kişilik bozukluğu olan hastalara benzodiazepin reçete edilirken son derece dikkatli olunmalıdır.

Bağımlılık

Klobazam da dahil olmak üzere benzodiazepinlerin kullanımı bu ürünlere fiziksel ve psişik bağımlılığın gelişmesine yol açabilir. Bağımlılık riski doz ve tedavi süresi arttıkça artar; alkol veya uyuşturucu kullanımı geçmişi olan hastalarda da daha fazladır. Bu nedenle tedavi süresi mümkün olduğu kadar kısa olmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Fiziksel bağımlılık geliştikten sonra tedavinin aniden kesilmesine yoksunluk semptomları (veya rebound fenomeni) eşlik edecektir. Rebound fenomeni, başlangıçta klobazam tedavisine yol açan semptomların daha gelişmiş bir biçimde tekrar ortaya çıkmasıyla karakterize edilir. Buna duygu durum değişiklikleri, anksiyete veya uyku bozuklukları ve huzursuzluk gibi başka reaksiyonlar da eşlik edebilir.

Uzun süreli etki süresine sahip bir benzodiazepinden (örneğin klobazam) kısa etki süresine sahip bir benzodiazepine aniden geçiş yapıldığında da yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir.

Ciddi cilt reaksiyonu

Pazarlama sonrası deneyim sırasında hem çocuklarda hem de yetişkinlerde klobazam ile Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrolizi (TEN) içeren ciddi cilt reaksiyonları rapor edilmiştir. Bildirilen vakaların çoğunluğu, ciddi cilt reaksiyonlarıyla ilişkili antiepileptik ilaçlar da dahil olmak üzere diğer ilaçların eş zamanlı kullanımını içermektedir.

SJS/TEN ölümcül bir sonuçla ilişkilendirilebilir. Hastalar özellikle tedavinin ilk 8 haftasında SJS/TEN belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

SJS/TEN'den şüphelenildiğinde klobazam derhal kesilmelidir. Belirtiler veya semptomlar SJS/TEN'i düşündürürse, bu ilacın kullanımına devam edilmemeli ve alternatif tedavi düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Solunum baskılanması

Kronik veya akut ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda solunum fonksiyonu izlenmelidir ve klobazam dozunun azaltılması gerekli olabilir. Klobazam ciddi solunum yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klobazama duyarlılık ve yan etkilere duyarlılık artar ve dozun azaltılması gerekli olabilir. Uzun süreli tedavide böbrek ve karaciğer fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Yaşlı hastalar

Yaşlılarda, uyuşukluk, baş dönmesi, kas zayıflığı gibi advers reaksiyonlara karşı duyarlılığın artması nedeniyle, ciddi yaralanmalarla sonuçlanabilecek düşme riskinde artış vardır. Dozun azaltılması tavsiye edilir.

Epilepside tolerans

Klobazam da dahil olmak üzere benzodiazepinlerle yapılan epilepsi tedavisinde, tedavi süresince antikonvülsan etkinliğin azalması (tolerans gelişimi) olasılığı dikkate alınmalıdır.

CYP2C19 zayıf metabolize ediciler

CYP2C19'u zayıf metabolize eden hastalarda, aktif metabolit N-desmetilklobazam düzeylerinin, hızlı metabolize edenlere kıyasla artması beklenir. Bu durum yan etkilerin artmasına yol açabileceğinden, klobazamın dozajının ayarlanması gerekli olabilir (örn. dikkatli doz titrasyonu ile düşük başlangıç dozu (Bkz. Bölüm 5.2).

Kannabidiolün eş zamanlı kullanımı

Klobazamın kannabidiol içeren tıbbi ve tıbbi olmayan ürünlerle eş zamanlı kullanımı, N-desmetilklobazama maruziyetin artmasına ve somnolans ve sedasyon insidansının artmasına yol açabilir. Klobazamın dozajının ayarlanması gerekli olabilir. Kannabidiol içeren tıbbi olmayan ürünler, bilinmeyen miktarlarda kannabidiol içerdikleri ve değişken kaliteye sahip oldukları için klobazam ile kombinasyon halinde alınmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Alkol

Hastaların klobazam tedavisi sırasında alkol almaktan kaçınmaları önerilir (sedasyon ve diğer olumsuz etkilerde artış riski) (Bkz. Bölüm 4.5).

Opioidler ve benzodiazepinlerin birlikte kullanımı

Opioidler ve klobazam dahil benzodiazepinlerin birlikte kullanımı sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölümle sonuçlanabilir. Bu riskler nedeniyle, alternatif tedavi seçeneklerinin yetersiz olduğu hastalarda kullanılmak üzere opioidler ve benzodiazepinlerin birlikte reçetelenmesinden kaçının.

Klobazamın opioidlerle eş zamanlı olarak reçetelenmesine karar verilirse, etkili en düşük dozajlar ve minimum eş zamanlı kullanım süreleri reçete edilmeli ve hastalar solunum depresyonu ve sedasyon belirti ve semptomları açısından yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alkol

Eş zamanlı alkol tüketimi klobazamın biyoyararlanımını %50 artırabilir (Bkz. Bölüm 5.2) ve dolayısıyla klobazamın etkilerini artırabilir; örneğin sedasyon (Bkz. Bölüm 4.5).

Merkezi sinir sistemini baskılayan ilaçlar

Özellikle klobazamın yüksek dozlarda uygulanması durumunda, antipsikotikler, hipnotikler, anksiyolitikler/sedatifler, antidepresan ajanlar, narkotik analjezikler, antikonvülsan ilaçlar, anestezikler ve sedatif antihistaminiklerle birlikte kullanılması durumunda merkezi depresif etkide artış meydana gelebilir. Bu tür maddelerle veya lityumla zehirlenme durumlarında klobazam uygulanırken de özel dikkat gereklidir.

Opioidler

Klobazam da dahil olmak üzere benzodiazepinler ve opioidlerin eş zamanlı kullanımı, ilave MSS depresan etkisi nedeniyle sedasyon, solunum depresyonu, koma ve ölüm riskini artırır. Benzodiazepinler ve opioidlerin eş zamanlı kullanımının dozajını ve süresini sınırlayın (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikonvülsanlar

Mevcut antikonvülsan ilaçlara (örn. fenitoin, valproik asit) klobazamın eklenmesi bu ilaçların plazma düzeylerinde değişikliğe neden olabilir. GENOBAZ'ın epilepside adjuvan olarak kullanılması halinde dozu, EEG ve kontrol edilen diğer ilaçların plazma düzeyleri izlenerek belirlenmelidir.

Fenitoin ve karbamazepin, klobazamın aktif metabolit N-desmetil klobazama metabolik dönüşümünde artışa neden olabilir.

Stiripentol, CYP3A ve CYP2C19'un inhibisyonu yoluyla klobazamın ve aktif metaboliti N-desmetilklobazamın plazma seviyelerini arttırır. Stiripentol tedavisine başlamadan önce ve yeni kararlı durum konsantrasyonuna ulaşıldığında, yani yaklaşık 2 hafta sonra,

klobazam ve aktif metabolitin kan seviyelerinin izlenmesi önerilir. Klinik izleme önerilir ve doz ayarlaması gerekli olabilir.

Narkotik analjezikler

Klobazamın narkotik analjeziklerle birlikte kullanılması durumunda olası öfori artabilir; bu durum psikolojik bağımlılığın artmasına neden olabilir.

Kas gevşeticiler

Kas gevşeticilerin, analjeziklerin ve nitröz oksidin etkileri artabilir.

CYP 2C19 inhibitörleri

Güçlü ve orta dereceli CYP2C19 inhibitörleri, klobazamın aktif metaboliti olan N-desmetilklobazama (N-CLB) maruziyetin artmasına neden olabilir. Güçlü (örn. flukonazol, fluvoksamin, tiklopidin) veya orta dereceli (örn. omeprazol) CYP2C19 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında klobazamın doz ayarlaması gerekli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Kannabidiol

Kannabidiol ve klobazam birlikte uygulandığında çift yönlü FK etkileşimleri meydana gelir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, kannabidiol ile kombine edildiğinde muhtemelen CYP2C19 inhibisyonunun aracılık ettiği yüksek seviyelerde (3 ila 4 kat) N-desmetilklobazam (klobazamın aktif bir metaboliti) ortaya çıkabilir. Bu aktif maddelerin sistemik düzeylerinin artması, farmakolojik etkilerin artmasına ve advers ilaç reaksiyonlarının artmasına neden olabilir. Kannabidiol ve klobazamın birlikte kullanımı somnolans ve sedasyon insidansını artırır. Klobazam kannabidiol ile birlikte uygulandığında uyku hali veya sedasyon yaşanırsa klobazam dozunun azaltılması düşünülmelidir.

CYP 2D6 substratları

Klobazam zayıf bir CYP2D6 inhibitörüdür. CYP2D6 tarafından metabolize edilen ilaçların (örn. dekstrometorfan, pimozid, paroksetin, nebivolol) doz ayarlaması gerekli olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Mevcut değil.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Klobazamın hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez.

Gebelik dönemi

Klobazamın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, kohort çalışmalarından toplanan büyük miktarda veri, vaka kontrol çalışmalarında yarık dudak ve damak insidansı gözlenmesine rağmen, hamileliğin ilk trimesterinde benzodiazepinlere maruz kalmanın ardından majör malformasyonların ortaya çıktığına dair kanıt göstermemiştir.

Klobazamın hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması önerilmez.

Klobazam plasentayı geçer. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesini göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, hamilelik sırasında klobazam kullanımının riskleri ve yararları konusunda bilgilendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, hamile olmaları veya hamile kalmayı planlamaları durumunda ürünün kesilmesi konusunda hekimleriyle iletişime geçmeleri gerektiği bildirilmelidir. Klobazam tedavisine devam edilecekse klobazamın etkili en düşük dozu kullanılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve/veya üçüncü trimesterinde benzodiazepinlerin uygulanmasından sonra fetal harekette azalma ve fetal kalp hızı değişkenliği vakaları tanımlanmıştır.

Klobazam hamileliğin geç evresinde veya doğum sırasında uygulanırsa, yenidoğan üzerinde solunum depresyonu (solunum sıkıntısı ve apne dahil), sedasyon belirtileri, hipotermi, hipotoni ve yenidoğanda beslenme güçlükleri (“gevşek bebek sendromu” olarak adlandırılan etkiler gibi) beklenmelidir.

Ayrıca, hamileliğin ilerleyen aşamalarında daha uzun süre benzodiazepin alan annelerden doğan bebeklerde fiziksel bağımlılık gelişebilir ve doğum sonrası dönemde yoksunluk sendromu gelişme riski altında olabilir. Doğum sonrası dönemde yenidoğanın uygun şekilde izlenmesi önerilir.

Laktasyon dönemi

Benzodiazepinler anne sütünde bulunduğundan emziren annelere benzodiazepinler verilmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Fertiliteye ilişkin klinik veri mevcut değildir. Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, fertilite üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sedasyon, amnezi, konsantrasyon bozukluğu ve kas fonksiyonlarının bozulması, araç veya makine kullanma yeteneğini olumsuz yönde etkileyebilir. Yetersiz uyku süresi meydana gelirse, uyanıklığın bozulması olasılığı artabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Bu ilaç bilişsel işlevi bozabilir ve hastanın güvenli bir şekilde araç kullanma yeteneğini etkileyebilir. Bu ilacı reçete ederken hastalara aşağıdaki hususlarda hasta bilgilendirilmelidir:

- İlacın araç kullanma yeteneğinizi etkilemesi muhtemeldir.
- İlacın sizi nasıl etkilediğini öğrenmeden araç kullanmayınız.
- Bu ilacın etkisi altındayken araç kullanmak suçtur.
- Ancak aşağıdaki durumlarda bir suç ("yasal savunma" olarak adlandırılır) işlemiş sayılmazsınız:

- İlacın tıbbi veya dişle ilgili bir sorunu tedavi etmek için reçete edildiyse
- Reçeteyi yazan kişinin talimatlarına ve ilaçla birlikte verilen bilgilere göre aldıysanız
- İlaç güvenli araç kullanma yeteneğinizi etkilemiyorsa

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın : İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın : Sinirlilik, saldırganlık, huzursuzluk, depresyon (önceden var olan depresyon açığa çıkabilir), ilaç toleransı (özellikle uzun süreli kullanım sırasında) (Bkz. Bölüm 4.4), ajitasyon

Yaygın olmayan : Anormal davranış, konfüzyon durumu, anksiyete, sanrı, kabus, libido kaybı (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide ve geri dönüşümlüdür)

Bilinmiyor : Bağımlılık (özellikle uzun süreli kullanım sırasında) (Bkz. Bölüm 4.4), başlangıçta uykusuzluk, öfke, halüsinasyon, psikotik bozukluk, kötü uyku kalitesi, intihar düşüncesi

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın : Özellikle tedavinin başlangıcında ve yüksek dozlar kullanıldığında uyku hali

Yaygın: sedasyon, baş dönmesi, dikkat bozukluğu, yavaş konuşma/dizartri/konuşma bozukluğu (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide ve geri dönüşümlüdür) , baş ağrısı, titreme, ataksi

Yaygın olmayan: duygusal yoksulluk, amnezi (anormal davranışlarla ilişkili olabilir), hafıza bozukluğu, ileriye dönük amnezi (normal doz aralığında, ancak özellikle yüksek doz düzeylerinde)

Bilinmiyor : bilişsel bozukluk, bilinç durumunda değişiklik (özellikle yaşlı hastalarda solunum bozuklukları ile kombine olabilir), nistagmus (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide), yürüme bozukluğu (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide ve geri dönüşümlüdür).

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan : Diplopi (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide ve geri dönüşümlüdür)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Bilinmiyor : Solunum depresyonu, özellikle solunum fonksiyonu önceden bozulmuş olan hastalarda solunum yetmezliği, örn. Bronşiyal astımı veya beyin hasarı olan hastalarda) (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın : Ağız kuruluğu, bulantı, kabızlık

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan : Döküntü

Bilinmiyor : Işığa duyarlılık reaksiyonu, ürtiker, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (ölümcül sonuçlanan bazı vakalar dahil)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor : Kas spazmları, kas zayıflığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın : Yorgunluk; özellikle tedavinin başlangıcında ve daha yüksek dozlar kullanıldığında

Yaygın olmayan : Kilo artışı (özellikle yüksek dozlarda veya uzun süreli tedavide ve geri dönüşümlüdür)

Bilinmiyor : Uyaranlara yavaş yanıt, hipotermi

Yaralanma, zehirlenme ve uygulama komplikasyonları

Yaygın olmayan : Düşme

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Benzodiazepinlerin doz aşımı genellikle uyuşukluktan komaya kadar değişen derecelerde merkezi sinir sistemi depresyonu ile kendini gösterir. Hafif vakalarda semptomlar arasında uyuklama, zihinsel karışıklık ve uyuşukluk yer alır; daha ciddi vakalarda semptomlar arasında ataksi, hipotoni, hipotansiyon, solunum depresyonu, nadiren koma ve çok nadiren ölüm sayılabilir. Diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi, aşırı doz, diğer MSS depresanlarıyla (alkol dahil) kombine edilmediği sürece hayati tehlike oluşturmamalıdır.

Doz aşımı tedavisinde birden fazla ajanın olası katılımının dikkate alınması önerilir.

Oral benzodiazepinlerle doz aşımını takiben, hastanın bilinci yerindeyse kusturulmalı (bir saat içinde) veya hastanın bilinci yerinde değilse hava yolu korunarak gastrik lavaj yapılmalıdır. Eğer mideyi boşaltmanın bir avantajı yoksa emilimi azaltmak için aktif kömür verilmelidir. Yoğun bakımda solunum ve kardiyovasküler fonksiyonlara özellikle dikkat edilmelidir.

Klobazamın ikincil eliminasyonu (zorla diürez veya hemodiyaliz yoluyla) etkisizdir.

Flumazenil'in bir benzodiazepin antagonisti olarak kullanılması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Benzodiazepin türevleri

ATC kodu: N05BA09

Klobazam bir 1,5-benzodiazepindir. 20 mg'a kadar tek dozlarda veya 30 mg'a kadar bölünmüş dozlarda klobazam psikomotor fonksiyonu, beceri performansını, hafızayı veya daha yüksek zihinsel fonksiyonları etkilemez.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra klobazam hızla ve büyük ölçüde emilir.

Pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi (T_{maks}) 0,5 – 4,0 saatte elde edilir.

Klobazam tabletlerin yiyecekle birlikte veya elma püresi içinde ezilmiş olarak uygulanması, emilim hızını yaklaşık 1 saat kadar yavaşlatır, ancak genel emilim miktarını etkilemez. Klobazam yemeklerden bağımsız olarak verilebilir.

Eş zamanlı alkol alımı klobazamın biyoyararlanımını %50 artırabilir.

Dağılım:

Tek bir 20 mg klobazam dozundan sonra, 0,25 – 4 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonlarında (222 – 709 ng/ml) bireyler arası belirgin değişkenlik gözlenmiştir. Klobazam lipofiliktir ve vücutta hızla dağılır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, kararlı durumdaki görünür dağılım hacmi yaklaşık 102 L'dir ve terapötik aralıkta konsantrasyondan bağımsızdır. Klobazamın yaklaşık %80-90'ı plazma proteinlerine bağlanır.

Klobazam kararlı duruma kadar yaklaşık 2-3 kat birikirken, aktif metabolit N-desmetilklobazam (N-CLB), klobazamın günde iki kez uygulanmasını takiben yaklaşık 20 kat birikmektedir. Kararlı durum konsantrasyonlarına yaklaşık 2 hafta içinde ulaşılır.

Biyotransformasyon:

Klobazam karaciğerde hızlı ve kapsamlı bir şekilde metabolize edilir. Klobazam metabolizması öncelikle CYP3A4'ün ve daha az ölçüde CYP2C19'un aracılık ettiği N-desmetilklobazama (N-CLB) hepatik demetilasyon yoluyla gerçekleşir. N-CLB aktif bir metabolittir ve insan plazmasında bulunan dolaşımdaki ana metabolittir.

N-CLB, esas olarak CYP2C19'un aracılık ettiği 4-hidroksi-N-desmetilklobazam oluşturmak üzere karaciğerde daha fazla biyotransformasyona uğrar.

CYP2C19'u zayıf metabolize eden kişiler, hızlı metabolize edenlere kıyasla 5 kat daha yüksek N-CLB plazma konsantrasyonu sergiler.

Klobazam zayıf bir CYP2D6 inhibitörüdür. Dekstrometorfan ile birlikte uygulama, dekstrometorfanın EAA değerinde %90 ve Cmaks değerlerinde %59 artışa yol açmıştır.

400 mg ketokonazolün (CYP3A4 inhibitörü) eş zamanlı uygulanması, Klobazam'ın EAA'sını %54 oranında artırmış ancak C_{maks} üzerinde herhangi bir etki yaratmamıştır. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir..

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, klobazam ve N-CLB'nin plazma eliminasyon yarı ömürlerinin sırasıyla 36 saat ve 79 saat olduğu tahmin edilmiştir.

Klobazam esas olarak hepatik metabolizma ve daha sonra renal eliminasyon yoluyla temizlenir. Bir kütle dengesi çalışmasında, uygulanan dozun yaklaşık %80'i idrarda ve yaklaşık %11'i dışkıda geri kazanılmıştır. Değişmemiş klobazamın %1'den azı ve değişmemiş N-CLB'nin %10'dan azı böbrekler yoluyla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Mevcut değil.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenisite

Organogenez dönemi boyunca hamile sıçanlara ve tavşanlara klobazamın oral uygulanması, embriyofetal mortalitenin artmasına ve fetal iskelet varyasyonlarının görülme sıklığının artmasına neden olmuştur. Tavşanlarda klobazam ayrıca fetal vücut ağırlığını azalttı ve fetal malformasyonların (iç organ ve iskelet) görülme sıklığını artırdı. Ek olarak, hamilelik ve emzirme döneminde sıçanlara oral klobazam uygulanması, yavru hayatta kalma oranının azalmasına ve yavru davranışında (lokomotor aktivite) değişikliklere neden olmuştur. Gözlenen embriyo-fetal etkiler, klobazam ve ana aktif metaboliti N-desmetilklobazama yönelik plazma maruziyetinin, insanlarda önerilen maksimum dozda olduğundan daha az olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Doğurganlığın bozulması

Farelerde yapılan ve erkek ve dişi sıçanlara çiftleşmeden önce ve çiftleşme sırasında oral olarak uygulanan ve dişilerde gebeliğin 6. gününe kadar devam eden klobazamın, doğurganlık ve erken embriyonik gelişim üzerinde hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür. Çalışma, en yüksek dozun, klobazam ve N-desmetilklobazama yönelik plazma maruziyetinin insanlarda önerilen maksimum dozdakinden daha az olmasıyla ilişkili olması nedeniyle sınırlıydı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalize selüloz

Povidon K30

Krospovidon

Kolloidal Silikon Dioksit

Magnezyum Stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/ALU blister içerisinde 50 adet tablet olacak şekilde kutuda 5 adet blister ambalaj içinde bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. ve TİC. A.Ş.,

Çankaya / ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2026/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.03.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ