

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epaclob 1 mg/ml oraalisuspensio
Epaclob 2 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epaclob 1 mg/ml:
1 ml suspensiota sisältää 1 mg klobatsaamia.

Epaclob 2 mg/ml:
1 ml suspensiota sisältää 2 mg klobatsaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen 1 ml suspensiota sisältää 250 mg sorbitolia, 3,33 mg natriumia, 2,06 mg natriummetyylihydroksibentsoaattia, 0,224 mg natriumpropyylihydroksibentsoaattia ja 4,825 mg Propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.
Luonnonvalkoinen viskoosinen vadelmantuoksuinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Klobatsaamia voidaan käyttää lisähoitona epilepsiassa aikuisilla tai yli 6 kuukauden ikäisillä lapsilla, jos tavanomainen hoito yhdellä tai useammalla antikonvulsantilla on epäonnistunut.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Oraalisuspensio sopii kaikille epilepsiapotilaille, joille lääkäri katsoo, että oraalisuspensio on parempi vaihtoehto kuin klobatsaamitabletit.

Jos tarvitaan pieniä annoksia, 1 mg/ml vahvuinen tuote on sopivin. Jos tarvitaan suuria annoksia, 2 mg/ml vahvuinen tuote on sopivin. Kaikissa tapauksissa hoito tulee aloittaa pienimmällä tehoavalla annoksella, jota nostetaan asteittain huolellisesti tarkkailemalla.

Epilepsian hoito yhdessä yhden tai useamman muun antikonvulsantin kanssa

Aikuiset

Epilepsiassa suositellaan 5- 15 mg/ vrk: n aloitusannosta. Tarvittaessa annosta voidaan tarvittaessa nostaa asteittain enintään 60 mg: aan vuorokaudessa, kunnes tarvittava kliininen vaikutus saavutetaan

tai haittavaikutuksia ilmenee (ks. 4. 4 ja 4. 8 kohta). Annos voidaan jakaa 1- 3 annokseen, ja suurin annos otetaan illalla. Enintään 30 mg: n kerta- annos voidaan ottaa illalla.

Pediatriiset potilaat:

Lapsille määrätynä vaste voi olla lisääntynyt ja alttius haittavaikutuksille voi lisääntyä, joten nämä potilaat tarvitsevat pieniä aloitusannoksia ja asteittaisia lisäyksiä tarkassa valvonnassa. Plasman lääkepitoisuuksia voidaan mitata, jos kohtaukset pahenevat, epilepticus- status on olemassa, epäillään, ettei sitä ole saattanut noudattaa tai että toksisuutta epäillään.

2-16-vuotiaat pediatriiset potilaat:

Aloitus:

2-5-vuotiailla lapsilla 0,1 mg/kg/vrk.

Lapsilla ≥ 6 vuotta 5 mg/vrk.

Annosta voidaan nostaa hitaasti 0,1 - 0,2 mg/kg/vrk asteittain seitsemän päivän välein, kunnes tarvittava kliininen vaikutus on saavutettu tai ilmenee haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Päivittäinen annos voidaan ottaa jaettuina annoksina 2-3 kertaa päivässä tai kerta-annoksena illalla. Suurin annos tulisi ottaa illalla.

Ylläpitoannos: yleensä 0,3 - 1 mg/kg/päivä. Päivittäinen annos voidaan jakaa 2-3 annokseen tai ottaa kerta-annoksena illalla. Suurin annos tulisi ottaa illalla.

Pediatriiset potilaat 6 kuukauden - 2 vuotta:

Epaclob on käytettävä 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisille lapsille ottaen huomioon mahdolliset kliiniset hyödyt ja riskit.

Tiedot alle 2- vuotiaiden Epaclobin käytöstä ovat rajalliset, ja niitä tulee käyttää vain vaikean lapsuuden epileptisen oireyhtymän hoitoon kokemuksella olevan lastenlääkärin valvonnassa, ja se tulee aloittaa sairaalahoitossa olevan potilaan kanssa. Käytä 0,1 mg/ kg/ vrk ja titraa ylöspäin hyvin hitaasti (kasvata enintään 5 päivän välein) saavuttaaksesi vaaditun kliinisen vaikutuksen jaettuina annoksina kahdesti vuorokaudessa.

Suurin päivittäinen annos on 60 mg päivässä yli 6-vuotiaille lapsille ja 30 mg päivässä nuoremman ikäryhmän lapsille (6 kuukautta - 5 vuotta).

Iäkkäät potilaat:

Iäkkäillä yli 65-vuotiailla potilailla saattaa esiintyä lisääntynyttä vastetta ja lisääntynyttä alttiutta haittavaikutuksille, joten nämä potilaat tarvitsevat pieniä aloitusannoksia, joita nostetaan vähitellen huolellisesti tarkkaillen, kunnes tarvittava kliininen vaikutus saavutetaan tai ilmenee haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Päivittäinen annos voidaan ottaa jaettuina annoksina tai kerta-annoksena illalla.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Epaclob -valmistetta voidaan käyttää potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, ilman annoksen muuttamista. Tuotetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Klobatsamihoidosta ei ole kokemusta potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Tuotetta ei tule käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. Kohta 4.3).

Hoito vaatii pieniä aloitusannoksia ja annosten asteittaista lisäämistä varovasti tarkassa tarkkailussa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Pitkäaikaisessa hoidossa maksan ja munuaisten toiminta on tarkistettava säännöllisesti.

Kesto

Potilaan tila on arvioitava uudelleen ensimmäisten neljän hoitoviikon aikana mahdollisten haittavaikutusten merkkien ja oireiden varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Tämän jälkeen säännöllinen arviointi neljän viikon välein määrittää hoidon jatkamisen tarpeen. Jos farmakologista toleranssia ilmenee, voi olla hyödyllistä keskeyttää hoito ja jatkaa sitten pienemmällä annoksella. Jos annos on jaettu päivälle, ota isompi annos illalla. Klobatsaamiannokset 30 mg:an saakka voidaan antaa myös kerta-annoksena illalla.

Hoidon lopussa on suositeltavaa vähentää annosta asteittain, jotta välttyään vieroitusoireilta tai rebound-ilmioilta.

Antotapa

Vain suun kautta.

Tuote voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

Tämä tuote voi sakkautua varastoinnin aikana. Pulloa on ravistettava perusteellisesti ennen käyttöä.

4.3 Vasta-aiheet

Epaclob -valmistetta ei saa käyttää:

- Potilaille, jotka ovat yliherkkiä bentsodiatsepiinille tai Epaclob -valmisteen apuaineille.
- Potilaille, joilla on ollut huume- tai alkoholiriippuvuutta (lisääntynyt riippuvuuden kehittymisen vaara).
- Potilaille, joilla on myasthenia gravis (lihaskuuden pahenemisen vaara).
- Potilaille, joilla on vaikea hengitysvajaus (tilan pahenemisen vaara).
- Potilaille, joilla on uniapneaoireyhtymä (tilan pahenemisen vaara).
- Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (enkefalopatian kehittymisen vaara).
- Imettäville naisille.
- Akuutti myrkytys alkoholilla ja keskushermostoon vaikuttavilla aineilla

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkemuotojen välillä vaihtelu

Kun käytetään Epaclob valmistetta, klobatsaamin huippupitoisuus plasmassa on korkeampi kuin sama annos tablettina. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen hengityslaman ja sedaation vaaraan, joka voi olla havaittavaa, kun vaihdetaan tähän lääkkeeseen tableteista. Siksi klobatsaamivalmisteiden välillä vaihdettaessa on oltava varovainen, koska annokset eivät ole samanarvoisia.

Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden yhteydessä, joillakin potilailla kohtaukset voivat lisääntyä tai uudentyyppiset kohtaukset voivat alkaa klobatsaamin myötä. Nämä ilmiöt voivat olla seurausta yliannostuksesta, samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden pitoisuuksien vähenemisestä plasmassa, taudin etenemisestä tai paradoksaalisista vaikutuksista.

Pediatriset

Bentsodiatsepiineja ei saa antaa lapsille ilman huolellista arviota niiden käytön tarpeesta. Epaclobia tulee käyttää vain 6 kuukauden – 2 vuotiailla lapsille poikkeuksellisissa tilanteissa, joissa on selvä epilepsiaindikaatio.

Alkoholi

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

Amnesia

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa anterogradista amnesiaa, kun niitä käytetään normaalilla annosalueella, mutta etenkin suurilla annoksilla. Menetyksen tai kuolemantapauksen yhteydessä bentsodiatsepiinit saattavat estää psykologisen sopeutumisen.

Lihasheikkous

Klobatsaami voi aiheuttaa lihasheikkoutta. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos klobatsaamia käytetään potilaille, joilla on jo lihasheikkoutta, selkärangan tai serebellaarinen ataksiaa. Annoksen vähentäminen voi olla tarpeen. Potilaat, joilla on myasthenia gravis tai uniapneaoireyhtymä, eivät saa käyttää klobatsaamia.

Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö - klobatsaami mukaan lukien - saattaa johtaa fyysiseen ja psykologiseen riippuvuuteen näistä tuotteista. Riippuvuuden vaara kasvaa annoksen ja hoidon pituuden myötä; se on suurempi myös potilailla, joilla on aikaisemmin ollut alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä. Siksi hoidon keston tulisi olla mahdollisimman lyhyt (ks. kohta 4.2).

Erilaiset tekijät vaikuttavat lisäävän riippuvuuden vaaraa:

- hoidon kesto
- annos
- muut aiemmat lääkeriippuvuudet, alkoholi mukaan lukien

Bentsodiatsepiinien käytön lopettamisen yhteydessä, etenkin jos tämä tapahtuu äkillisesti, voi ilmetä keskeytsoireyhtymä tai vieroitusoireyhtymä:

- Keskeytsoireyhtymään liittyy alkuperäisten, klobatsaamihoitoon johtaneiden oireiden palaaminen akuutisti (esim. levottomuus, kohtaukset). Tähän saattaa liittyä muita reaktioita, kuten mielialan muutokset, ahdistuneisuus tai unihäiriöt ja rauhattomuus.

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, äkillinen klobatsaamihoitoon keskeyttäminen johtaa vieroitusoireisiin (tai rebound-ilmiöön). Rebound-ilmiöille on ominaista niiden oireiden uusiutuminen voimistuneessa muodossa, jotka alun perin johtivat klobatsaamihoitoon. Tähän saattaa liittyä muita reaktioita, kuten päänsärky, unihäiriöt, lisääntynyt unien näkeminen, äärimmäinen ahdistuneisuus, jännitys, levottomuus, sekavuus ja kiihtyneisyys, derealisaatio, depersonalisaatio, hallusinaatiot ja oireenmukaiset psykoosit (esim. ”vieroitusdelirium”), tunnottomuus ja raajojen pistely, lihaskivut, vapina, hikoilu, pahoinvointi, hyperakusia, herkkyyys valolle, äänille ja fyysiselle kontaktille sekä epileptiset kohtaukset.

Vieroitusoireyhtymää saattaa myös esiintyä, jos äkisti vaihdetaan pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini (esim. klobatsaami) lyhytvaikutteiseen.

Hengityslama

Hengityksen toimintaa tulisi tarkkailla potilailla, jotka kärsivät kroonisesta tai akuutista vakavasta hengitysvajauksesta, ja annoksen vähentäminen voi olla tarpeen. Klobatsaamia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea hengityksen vajaatoiminta (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 (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Bentsodiatsepiineja tulee käyttää varoen iäkkäillä potilailla, koska sedaation ja/tai lihasten rentoutumisen vaara, joka saattaa lisätä kaatumisriskiä, saattaa aiheuttaa vakavia seurauksia tälle

väestön osalle.

Vakavat ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen klobatsaamin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysia (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. Klobatsaamin käyttö on lopetettava välittömästi, jos epäillään SJS:ää tai TEN:ää. Jos merkit tai oireet viittaavat SJS:ään/TEN:ään, tämän lääkkeen käyttöä ei saa jatkaa, ja on harkittava vaihtoehtoista hoitoa (ks. kohta 4.8).

Masennus ja persoonallisuushäiriöt

Estoja poistavat vaikutukset voivat ilmetä erilaisin tavoin. Itsemurhavaara saattaa lisääntyä potilailla, jotka ovat masentuneita ja käyttäytyvät aggressiivisesti itseään ja muita kohtaan. Siksi on toimittava äärimmäisen varovasti, kun bentsodiatsepiinejä määrätään potilaille, joilla on persoonallisuushäiriöitä.

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Itsemurha-ajatuksista ja -käyttäytymisestä on raportoitu usein epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla. Epilepsialäkkeiden satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten meta-analyysi on myös osoittanut, että itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaara on pieni. Tämän vaaran mekanismeja ei tunneta, eikä saatavissa olevat tiedot sulje pois lisääntyneen vaaran mahdollisuutta klobatsaamille.

Siksi potilaita on tarkkailtava itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja potilaiden läheisiä) on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä ilmenee.

Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä tiedetään ilmenevän reaktioita, kuten levottomuutta, rauhattomuutta, ärtyneisyyttä, aggressiivisuutta, harhoja, raivoa, painajaisia, hallusinaatioita, psykooseja, epäsiällistä käyttäytymistä ja muita haitallisia käyttäytymisvaikutuksia. (Ks. kohta 4.8). Jos näin tapahtuu, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava. Nämä reaktiot ovat yleisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla.

Heikosti CYP2C19:n suhteen metaboloivat potilaat

Heikoilla CYP2C19-metaboloijilla N-desmetyylieklobatsaamin pitoisuudet olivat yhdeksän kertaa korkeammat plasmassa ja 2-3 kertaa suuremmat virtsassa kuin hyvillä CYP2C19-metaboloijilla. Koska tämä voi johtaa lisääntyneisiin haittavaikutuksiin, klobatsaamin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen (esim. pieni aloitusannos huolellisella annostitruuksella (ks. kohta 5.2).

Toleranssi epilepsiassa

Kun epilepsiaa hoidetaan bentsodiatsepiineillä - klobatsaami mukaan lukien - kouristuksia estävän vaikutuksen vähenemisen (toleranssin kehittyminen) mahdollisuus hoidon aikana on otettava huomioon.

Opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikainen käyttö

Klobatsaamin ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa tai kuoleman. Näiden vaarojen takia bentsodiatsepiinien, kuten klobatsaamin, määrääminen samanaikaisesti opioidien kanssa tulisi varata potilaille, joille vaihtoehtoiset hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos potilaalle päätetään määrätä klobatsaamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on

määrättävä pienin tehoava annos, ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt (ks. myös yleinen annossuositus kohdassa 4.2).

Potilasta on tarkkailtava huolellisesti hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa kertoa potilaalle ja hänen läheisilleen (tarvittaessa) näiden oireiden mahdollisuudesta (ks. kohta 4.5).

Lääkemuodon apuaineet

- Sorbitoli: Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien samanaikaisesti annettujen tuotteiden ja sorbitolin (tai fruktoosin) ravinnon kautta saannin additiivinen vaikutus on otettava huomioon. Suun kautta otettavien lääkkeiden sorbitolin pitoisuus voi vaikuttaa muiden samanaikaisesti suun kautta annettavien lääkevalmisteiden biologiseen hyötyosuuteen.

- Natriummetyylihydroksibentsoaatti (E219) ja natriumpropyylihydroksibentsoaatti (E217): Voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

- Natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää 3,33 mg natrium pr. ml oraalisuspensiota, mikä vastaa 10% WHO:n suosittelemista 2 g:n natriumin päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

- Propyleeniglykoli: Tämä lääke sisältää 4,825 mg propyleeniglykolia jokaisessa suspensiolitrasassa. Alkoholien dehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, käyttö yhdessä minkä tahansa substraatin kanssa voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneisiin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaaminen yhteisvaikutus:

Masennuslääkkeet keskushermostolle

Etenkin silloin, kun klobatsamia annetaan suurempina annoksina, lamauttavan vaikutuksen pahenemista voi esiintyä käytettäessä samanaikaisesti antipsykoottisten lääkkeiden (neuroleptisten), unilääkkeiden, anksiolyyttisten/rauhottavien lääkkeiden, masennuslääkkeiden, huumaavien kipulääkkeiden, antikonsulsanttien, anesteettien ja rauhoittavien antihistamiinien kanssa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös silloin, kun klobatsamia annetaan tällaisten aineiden tai litiumin vaikutuksen alaisena.

Narkoottiset kipulääkkeet

Jos klobatsamia käytetään samanaikaisesti narkoottisten analgeettien kanssa, mahdollinen euforian tunne saattaa korostua; tämä saattaa johtaa suurempaan psykologiseen riippuvuuteen.

Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi bentsodiatsepiinien, mukaan lukien klobatsaamin, ja opioidien samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Samanaikaisessa käytössä annosta on pienennettävä ja hoidon kesto lyhennettävä (ks. kohta 4.4).

Lihaskrelaksantit

Lihaskrelaksanttien, kipulääkkeiden ja typpioksiduulin vaikutukset saattavat voimistua.

Farmakokineettinen yhteisvaikutus:

Alkoholi

Samanaikainen alkoholin käyttö saattaa lisätä klobatsaamin biologista hyötyosuutta 50 % (ks. kohta 5.2) ja siten lisätä klobatsaamin vaikutuksia (esim. sedaatio) (ks. kohta 4.5)). Tämä vaikuttaa myös kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita (ks. kohta 4.7).

Antikonvulsantit

Klobatsaamin lisääminen vakiintuneisiin antikonvulsantteihin (esim. fenytoiini, valproiinihappo) voi aiheuttaa muutoksen näiden lääkkeiden plasmatasoissa. Klobatsaamin annos tulisi määrittää seuraamalla EEG:tä ja muiden tarkastettujen lääkkeiden plasmapitoisuuksia.

CYP2C19:n estäjät

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP2C19:n estäjät voivat lisätä altistumista N-desmetyyliklobatsaamille (N-CLB), joka on klobatsaamin aktiivinen metaboliitti. Tämä voi lisätä annokseen liittyvien haittavaikutusten vaaraa. Klobatsaamin annoksen säätäminen voi olla tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini, tiklopidiini) tai kohtalaisten (esim. omepratsoli) CYP2C19:n estäjien kanssa (ks. kohta 5.2).

CYP2D6-substraatit

Klobatsaami on heikko CYP2D6:n estäjä. Klobatsaami lisäsi deksstrometorfaanin AUC-arvoa 90 %:lla ja Cmax-arvoa vastaavasti 59 %:lla, mikä heijastaa sen CYP2D6-estoa in vivo. CYP2D6:llä metaboloituvien lääkkeiden (esim. deksstrometorfaani, pimotsidi, nebivololi) annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

CYP3A4-substraatit

Klobatsaami vähensi midatsolaamin AUC-arvoa 27 %:lla ja Cmax-arvoa 24 %:lla ja lisäsi metaboliitti 1-hydroksimidatsolaamin AUC-arvoa 4-kertaisesti ja Cmax-arvoa 2-kertaisesti. Ensimmäisistä CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden (midatsolaami) annosta ei tarvitse muuttaa, kun niitä käytetään samanaikaisesti klobatsaamin kanssa.

CYP3A4:n estäjä

Samanaikainen 400 mg ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) antaminen lisäsi klobatsaamin AUC-arvoa 54 % ilman vaikutusta Cmax-arvoon. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Klobatsaamin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä annetaan yhdessä CYP3A4:n estäjän (esim. ketokonatsolin) kanssa.

Kannabidiolin

Kannabidiolin ja klobatsaamin välillä on kaksisuuntainen farmakokineettinen vuorovaikutus, mikä johtaa niiden aktiivisten metaboliittien, 7-OH-CBD:n (noin 1,5-kertainen) ja N-CLB:n (noin 3-kertainen) kiertävään tasoon. Siksi kannabidiolin tai klobatsaamin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Stiripentoli

Stiripentoli lisää klobatsaamin ja sen aktiivisen metaboliitin N-desmetyyliklobatsaamin plasmatasoja estämällä CYP3A4:n ja CYP2C19:n. Veriarvojen seuranta on suositeltavaa ennen stiripentolin aloittamista, ja kun uusi vakaa tila on saavutettu, eli noin kahden viikon jälkeen. Kliininen seuranta on suositeltavaa ja annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Fenytoiini ja karbamatsipiini voivat lisätä klobatsaamin metabolista muutosta aktiiviseksi metaboliitiksi N-desmetyyliklobatsaamiksi.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Klobatsaami on heikko CYP3A4-indusoija. Koska jotkut hormonaaliset ehkäisyvalmisteet metaboloituvat CYP3A4:n kautta, niiden teho saattaa heikentyä, kun niitä annetaan yhdessä klobatsaamin kanssa. Klobatsaamia käytettäessä suositellaan muita ei-hormonaalisia ehkäisy menetelmiä.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan klobatsaami ei vaikuttanut valproiinihapon (CYP2C9/2C19-substraatti) tai lamotrigiinin (UGT-substraatti) altistukseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

suuri määrä kohorttitutkimuksista kerättyjä tietoja ei ole osoittanut näyttöä suurten epämuodostumien esiintymisestä bentsodiatsepiinille altistumisen jälkeen raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, vaikka huuli- ja suulakihalkioita on raportoitu tietyissä tapausverrokkitutkimuksissa.

Klobatsaamia ei suositella raskauden aikana, eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, 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 lääkäriin jotta hoidon lopettamisen tarve voitaisiin arvioida. Jos klobatsaamihoitoa 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 seurantaa.

Imetys

Klobatsaami erittyy äidinmaitoon, ja klobatsaamin ja sen päämetaboliitin desmetyyliklobatsaamin pitkästä puoliintumisajasta johtuen on olemassa kumuloitumisen vaara. Siksi klobatsaamia ei saa antaa imettäville äideille (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläimillä ei havaittu vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Klobatsaamin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klobatsaamilla on merkittävä vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sedaatio, amnesia, keskittymiskyvyn heikkeneminen ja heikentynyt lihasten toiminta voivat vaikuttaa haitallisesti ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Ei ole suositeltavaa ajaa tai käyttää koneita, jotka edellyttävät erityistä huomiota tai keskittymistä, ennen kuin on varmistettu, että kyky suorittaa näitä toimintoja ei ole heikentynyt.

4.8 Haittavaikutukset

Haittatapahtumien esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti:

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 ($< 1/10\,000$), arvioitu käytettävissä olevien tietojen perusteella).

Aineenvaihdunta ja ravitsemushäiriöt	
<i>Yleinen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Vähentynyt ruokahalu
vykkiset häiriöt	
<i>Yleinen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ärtyneisyys • aggressio • levottomuus • masennus (olemassa oleva masennus saattaa tulla esiin) • lääketoleranssi¹ • agitaatio (levottomat liikkeet)
<i>Melko harvinainen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • poikkeava käyttäytyminen • sekava tila • ahdistuneisuus • harhat • painajainen • sukupuolivietin häviäminen^{2,3}
<i>Tuntematon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • riippuvuus ¹ • nukahtamisongelmat • viha • hallusinaatiot (aistiharhat) • psykoottinen häiriö • huono unen laatu • itsemurha-ajatukset • hoidon lopettaminen voi johtaa vieroitusoireisiin tai rebound-ilmiöihin (ks. kohta 4.4). • Bentsodiatsepiinien väärinkäytöstä on raportoitu.
Hermoston häiriöt	
<i>Hyvin yleinen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Uneliaisuus⁴
<i>Yleinen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sedaatio • huimaus • tarkkaavaisuuden häiriintyminen • hidas puhe/dysartria/puhehäiriö ^{2,3} • päänsärky • vapina • ataksia
<i>Melko harvinainen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • emotionaalinen köyhyys • amnesia (voi liittyä poikkeavaan käyttäytymiseen), • muistin heikkeneminen • anterogradinen amnesia⁵

<i>Tuntematon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kognitiivinen häiriö • muuttunut tajunnantila⁶ • nystagmus² • kävelyhäiriö^{2,3}
Silmien häiriöt	
<i>Melko harvinainen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diplopia^{2,3}
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	
<i>Tuntematon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • hengityslama, hengitysvajaus erityisesti potilailla, joiden hengitystoiminta on jo heikentynyt esim. potilailla, joilla on <i>astma tai aivovaurio</i> (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Ruoansulatuskanavan häiriö	
<i>Yleinen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • suun kuivuus • ummetus • pahoinvointi
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Melko harvinainen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ihottuma
<i>Tuntematon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • valoherkkyysoireyhtymä • nokkosihottuma • Stevens-Johnsonin oireyhtymä • toksinen epidermaalinen nekrolyysi (sisältäen joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia)
Tuki- ja liikuntaelinten ja sidekudoksen häiriöt	
<i>Tuntematon</i>	<ul style="list-style-type: none"> • lihaskouristus • lihasheikkous
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Hyvin yleinen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • väsymys⁴
<i>Tuntematon:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • hidas reagointi ärsykkeisiin • alilämpöisyys
<i>Melko harvinainen:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • painonnousu^{2,3}
Vammat ja myrkytykset sekä toimenpiteen aiheuttamat komplikaatiot	
<i>Melko harvinainen</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kaatuminen

1. etenkin pitkäaikaisessa käytössä (ks. kohta 4.4)
2. erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikaisessa hoidossa
3. on palautuva
4. etenkin hoidon alussa ja kun käytetään suurempia annoksia
5. normaalilla annosalueella, mutta etenkin suurilla annoksilla

6. erityisesti iäkkäillä potilailla, voidaan yhdistää hengityselinten häiriöihin

Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kanssa, terapeutin hyödyn on oltava tasapainossa tottumisen ja riippuvuuden vaaran kanssa pitkäaikaisessa käytössä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Bentsodiatsepiinien yliannostus ilmenee yleensä keskushermoston masennuksen asteina vaihdellen uneliaisuudesta koomaan. Lievissä tapauksissa oireita ovat uneliaisuus, henkinen sekavuus ja letargia, vakavammassa tapauksissa oireita voivat olla ataksia, hypotonia, hypotensio, hengityslama, harvoin kooma ja hyvin harvoin kuolema. Kuten muidenkin bentsodiatsepiinien kanssa, yliannostuksen ei pitäisi olla hengenvaarallista, ellei sitä yhdistetä muihin keskushermostoa lamaaviin aineisiin (mukaan lukien alkoholi).

Yliannostuksen hoidossa on suositeltavaa ottaa huomioon useiden aineiden mahdollinen osallisuus.

Nestetasapainosta huolehtiminen ja muut yleiset tukitoimenpiteet voivat olla tarpeen tajunnan, hengityksen, sykkeen ja verenpaineen seuraamisen ohella. Imeytymisen vähentämiseksi tulee antaa aktiivihäilyä.

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 hemodialysillä).

Flumatseniilin käyttöä bentsodiatsepiiniantagonistina on harkittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Bentsodiatsepiinijohdannaiset

ATC-koodi: N05BA

Klobatsaami on 1,5-bentsodiatsepiini ja farmakodynaaminen aktiivisuus on laadullisesti samanlainen kuin muilla tämän luokan yhdisteillä:

- Lihaskalvantsanti
- Anksiolyytti

- Sedatiivinen
- Hypnootti
- Antikonvulsantti
- Amnestinen:

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Epaclob -valmisteen antamisen jälkeen klobatsaami imeytyy nopeasti ja laajasti. Aika huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa (T_{max}) saavutetaan keskimäärin (mediaani) 0,67 tunnissa (0,667 tunnista 1,667 tuntiin).

Klobatsaamin imeytyminen on käytännössä täydellinen suun kautta antamisen jälkeen.

Klobatsaamin huippupitoisuus plasmassa oraalisen Epaclob 2 mg/ml -valmisteen antamisen jälkeen oli korkeampi kuin havaittu, kun 10 mg:n vertailutabletti annettiin yhden annoksen satunnaistetussa, ristikkäisbioekvivalenssitutkimuksessa (keskimääräinen C_{max} 267,5 ± 64,5 nanog/ml ja 220,4 ± 49,9 nanog/ml).

Samanaikainen alkoholin käyttö 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 kumuloituu noin 2-3-kertaisesti vakaaseen tilaan nähden, kun taas aktiivista metaboliittia N-desmetyyliklobatsaamia (N-CLB) kumuloituu noin 20-kertaisesti, kun klobatsaamia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin kahdessa viikossa.

Metabolia

Klobatsaami metaboloituu nopeasti ja laajasti maksassa. Klobatsaami metaboloituu pääasiassa maksassa demetylaation kautta N-desmetyyliklobatsaamiksi (N-CLB), jonka välittäjänä ovat CYP3A4 ja vähäisemmin CYP2C19 ja CYP2B6. 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 heikosti metaboloivilla potilailla N-CLB:n 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 suurenevät 90 % ja C_{max} -arvot 59 %. Samanaikainen 400 mg ketokonatsolin (CYP3A4:n estäjä) antaminen lisäsi klobatsaamin AUC-arvoa 54 % ilman vaikutusta C_{max} -arvoon.

Klobatsaami vähensi midatsolaamin AUC-arvoa 27 %:lla ja C_{max} -arvoa 24 %:lla ja lisäsi metaboliitti 1-hydroksimidatsolaamin AUC-arvoa 4-kertaisesti ja C_{max} -arvoa 2-kertaisesti. Ensisijaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkkeiden annosta ei tarvitse muuttaa tällä indusoinnin tasolla, kun niitä käytetään samanaikaisesti klobatsaamin kanssa.

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-CLB:stä erittyi munuaisten kautta.

Riskiryhmät Imetus

Klobatsaami läpäisee istukan muodostaman esteen ja sitä löytyy äidinmaidosta. Farmakologisesti aktiivisia pitoisuuksia voidaan todeta sekä sikiön veressä että äidinmaidossa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä on taipumus puhdistuman pienenemiseen oraalisen annostelun jälkeen. Terminaalinen puoliintumisaika pidentyy ja jakautumistilavuus kasvaa. Tämä saattaa johtaa toistuvasti annosteltuna lääkkeen suurempaan kertymiseen elimistöön kuin nuoremmilla potilailla. Iän vaikutus puhdistumaan ja klobatsaamin kertymisprofiiliin pätee myös aktiiviseen metaboliittien iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Rotilla tehtiin jopa 18 kuukautta kestäneitä tutkimuksia. Niissä päivittäinen annos oli jopa 1 000 mg/kg. Annosalueella 12–1 000 mg/kg todettiin annoksesta riippuvasti spontaanin aktiivisuuden vähenemistä ja suurimmalla annoksella havaittiin vähäistä painonnousua, hengityslamaa ja hypotermiaa.

Koirilla tehtiin 12 kuukautta kestäneitä tutkimuksia. Aluksi vuorokausiannoksilla 2,5–80 mg/kg todettiin annoksesta riippuvasti sedaatiota, raukeutta, ataksiaa ja lievää vapinaa. Myöhemmin nämä oireet olivat kadonneet lähes kokonaan.

Apinoilla todettiin samat annoksesta riippuvat vaikutukset 12 kuukautta kestäneissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen ollessa 2,5–20 mg/kg.

Mutageenisuus

Klobatsaamin genotoksisia tai mutageenisia vaikutuksia ei ole osoitettu.

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 tiineille rotille annettiin suun kautta klobatsaamia (150, 450 tai 750 mg/kg/vrk) koko organogeneesin ajan. Alkio-/sikiökuolleisuus ja sikiön luustomuutosten ilmaantuvuus suurenevät 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 postnataalisena kehityksen 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.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksissa hiirillä, joiden päivittäiset annokset olivat 200 mg painokiloa kohti, ja rotilla, joiden päivittäiset annokset olivat 85 mg/kgi, ei havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen ja raskauteen.

Toisessa hedelmällisyystutkimuksessa, jossa klobatsaamia (50, 350 tai 750 mg/kg/vrk) annettiin suun kautta uros- ja naarasrotille ennen parittelua ja sen aikana, ja sitä jatkettiin naisilla tiineyspäivään 6 saakka, rottien (NOAEL) hedelmällisyyden ja varhaisen sikiön kehitykselle oli 750 mg/kg/vrk, ja siihen liittyi klobatsaamin ja sen tärkeimmän aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin, alhaisempi plasman altistus (AUC) kuin ihmisillä ihmisen suositellulla enimmäisannoksella 80 mg/kg/vrk.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sorbitoli (E420)
Ksantaanikumi (E415)
Asesulfaamikalium (E950)
Vadelma-aromi (sisältää propyleeniglykolia)
Natriumpropyylihydroksibentsoaatti (E217)
Natriummetyylihydroksibentsoaatti (E219)
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei ole

6.3 Kesto aika

2 vuotta
28 päivää ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa

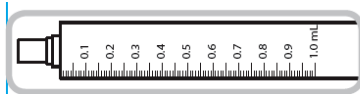
6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ruskeankeltaiset lasipullot, joissa on sinetöidyt, lapsiturvalliset HDPE-muoviset kierrekorkit.

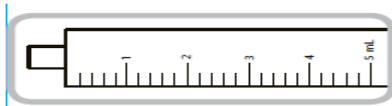
Pullo on pakattu pahvipakkaukseen, joka sisältää 5 ml:n PP-ruiskun sovittimella ja 30 ml:n mittakupin sekä pakkausselosteen Epaclob oraalisuspension vahvuuksille 1 mg/ml ja 2 mg/ml.

Pullossa on ylimääräinen 1 ml:n ruisku vain 1 mg/ml vahvuudelle. 1 ml:n ruisku toimitetaan 100 ml:n, 150 ml:n pakkauskokojen mukana ja se on tarkoitettu potilaille, jotka tarvitsevat pieniä alle 1 ml:n annoksia.

5 ml:n ruiskua käytetään tilavuuksille 0,5 ml:n ja 5 ml:n välillä. 1 ml:n ruiskua käytetään tilavuuksille 0,1 ml:n ja 1 ml:n välillä. 30 ml:n annoskuppia käytetään tilavuuksille 5 ml:n ja 30 ml:n välillä. 30 ml:n annoskuppia käytetään vain annoksiin, joissa lisäys on 5 ml. Tilavuudelle, joka ei ole 5 ml:n lisäys, tarkkaan annostukseen on käytettävä laitteiden yhdistelmää.



1 ml:n ruiskussa jokainen numeroitu lisäys on 0,1 ml, mikä vastaa 0,1 mg Epaclob 1 mg/ml oraalisuspensiota. Keskitason lisäykset ovat 0,05 ml, mikä vastaa 0,05 mg 1 mg/ml oraalisuspensiota. Pienemmät lisäykset ovat 0,01 ml, mikä vastaa 0,01 mg 1 mg/ml oraalisuspensiota.



5 ml:n ruisku - jokainen numeroitu lisäys on 1 ml.

- 1 mg/ml oraalisuspensiota kohden jokainen numeroitu lisäys vastaa 1 mg Epaclob valmistetta. Pienemmät lisäykset ovat 0,2 mg tai 0,2 mg Epaclob valmistetta 1 mg/ml oraalisuspensionä.
- 2 mg/ml oraalisuspensiota kohden jokainen numeroitu lisäys vastaa 2 mg:a Epaclob - valmistetta. Pienemmät lisäykset ovat 0,4 mg Epaclob valmistetta 2 mg/ml oraalisuspensionä



30 ml:n annoskuppi - jokainen numeroitu lisäys on 5 ml.

- 1 mg/ml oraalisuspensiota kohden jokainen lisäys vastaa 5 mg:a Epaclob valmistetta.
- 2 mg/ml oraalisuspensiota kohden jokainen lisäys vastaa 10 mg:a Epaclob valmistetta.

Pakkauskoot: 100 ml, 150 ml ja 250 ml.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisiä vaatimuksia hävittämiselle.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä tuote voi laskeutua varastoinnin aikana. Ravista pulloa perusteellisesti ennen käyttöä.

Tätä lääkettä sisältävässä laatikossa on 5 ml: n annosruisku, annos adapteri ja 30 ml: n annoskuppi. Klobatsaamin 1 mg/ml oraalisuspensiota saa 1 ml:n ruiskun 100 ml: n ja 150 ml: n pakkauskokoihin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline - Bâtiment D
92213 Saint- Cloud CEDEX
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg/ml: 37718
2 mg/ml: 37719

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07/07/2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epaclob 1 mg/ml oral suspension

Epaclob 2 mg/ml oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Epaclob 1 mg/ml:

1 ml suspension innehåller 1 mg klobazam.

Epaclob 2 mg/ml:

1 ml suspension innehåller 2 mg klobazam.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 1 ml suspension innehåller 250 mg sorbitol, 3,33 mg natrium, 2,06 mg natriummetylhydroxibensoat, 0,224 mg natriumpropylhydroxibensoat och 4,825 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension.

En benvit viskös suspension med en lukt av hallon.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Klobazam kan användas som tilläggsbehandling vid epilepsi hos vuxna eller barn över 6 månader om standardbehandling med ett eller flera antikonvulsiva medel har misslyckats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den orala suspensionen är lämplig för alla epilepsipatienter hos vilka läkaren anser att en oral suspension är att föredra framför klobazamtabletter.

Om låga doser krävs är styrkan 1 mg/ml den mest lämpliga formen. Om höga doser krävs är styrkan 2 mg/ml den mest lämpliga koncentrationen. I alla fall bör behandlingen inledas med den lägsta effektiva dosen med gradvisa dosökningar under noggrann övervakning.

Behandling av epilepsi i samband med ett eller flera andra antikonvulsiva medel

Vuxna

En startdos på 5-15 mg/dag rekommenderas. Om det behövs kan dosen gradvis ökas vid behov upp till maximalt 60 mg dagligen tills den nödvändiga kliniska effekten uppnås eller biverkningar uppstår (se avsnitt 4.4 och 4.8). Dosen kan delas i 1-3 doser med den största dosen som ska tas på kvällen. En engångsdos upp till 30 mg kan tas på kvällen.

Pediatrisk population:

Vid förskrivning till barn kan det finnas ökad respons och ökad känslighet för biverkningar. Därför behöver dessa patienter låga initiala doser och stegvisa ökning under noggrann övervakning. Plasma läkemedelskoncentrationer kan mätas där det finns förvärrade anfall, status epilepticus, misstänkt bristande efterlevnad eller misstänkt toxicitet.

Pediatrisk population i åldern 2–16 år:

Inledande dosen:

Barn i åldern 2–5 år: 0,1 mg/kg/dag.

Barn \geq 6 år: 5 mg/dag.

Dosen kan ökas långsamt i steg om 0,1 till 0,2 mg/kg/dag med 7 dagars intervall tills den erforderliga kliniska effekten uppnås eller biverkningar uppträder (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den dagliga dosen kan tas i uppdelade doser 2–3 gånger om dagen eller som engångsdos på kvällen. Den största dosen ska tas på kvällen.

Underhållsdos: vanligtvis 0,3 till 1 mg/kg/dag. Den dagliga dosen kan delas upp i 2–3 doser eller som engångsdos på kvällen. Den största dosen ska tas på kvällen.

Pediatrisk population i åldern 6 månader–2 år:

Användning av Epaclob hos barn från 6 månader till 2 års ålder bör göras med beaktande av de potentiella kliniska fördelarna och riskerna. Data är begränsade om användning av Epaclob under 6 månader-2 år och det bör endast användas under överinseende av en barnläkare med erfarenhet av behandling av allvarliga barnepleptiska syndrom och bör inledas med patienten inlagd på sjukhus. Använd 0,1 mg/kg/dag och titrera uppåt mycket långsamt (ökar inte oftare än var 5:e dag) för att uppnå erforderlig klinisk effekt, i uppdelade doser två gånger dagligen.

Maximal daglig dos är 60 mg per dag för barn $>$ 6 år och 30 mg per dag för barn i lägre åldersgrupp (6 månader till 5 år).

Äldre:

Hos äldre patienter i åldern $>$ 65 år kan ökad respons och ökad känslighet för biverkningar förekomma, så dessa patienter behöver låga initiala doser med gradvis ökning under noggrann observation tills den erforderliga kliniska effekten uppnås eller biverkningar uppträder (se avsnitt 4.4 och 4.8). Den dagliga

dosen kan tas i uppdelade doser eller som en engångsdos på kvällen.

Lever- och njursvikt

Epaclob kan användas för patienter med mild och måttligt nedsatt njurfunktion utan någon dosjustering. Produkten rekommenderas inte för användning hos patienter med svår njursvikt.

Det finns ingen erfarenhet av behandling med klobazam hos patienter med mild och måttlig leverfunktionsnedsättning. Produkten ska inte ges till patienter med svår leverbrist (se avsnitt 4.3).

Behandling av patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion kräver låga initialdoser och gradvisa steg om dosen under noggrann observation (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.8). För långtidsbehandling ska lever- och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

Varaktighet

Patientens tillstånd bör utvärderas under de första fyra veckorna av behandlingen med avseende på eventuella tecken och symtom på biverkningar (se avsnitt 4.4 och 4.8). Därefter avgör regelbunden omvärdering var fjärde vecka behovet av fortsatt behandling. Om läkemedelstolerans uppstår kan det vara fördelaktigt att avbryta behandlingen och sedan återuppta den med en lägre dos. Ta den högre dosen på kvällen om dosen delas upp under dagen. Doser upp till 30 mg klobazam kan även administreras som en engångsdos på kvällen.

I slutet av behandlingen rekommenderas att du gradvis sänker dosen för att undvika abstinens eller reboundfenomen.

Administreringssätt

Endast för oral användning.

Produkten kan administreras med eller utan mat.

Denna produkt kan sedimentera under förvaring. Flaskan ska skakas ordentligt innan användning.

4.3 Kontraindikationer

Epaclob får inte användas:

- Till patienter med överkänslighet mot bensodiazepiner eller något av hjälpämnen i Epaclob.
- Till patienter med narkotikamissbruk eller alkoholberoende i anamnesen (ökad risk för utveckling av beroende).
- Till patienter med myasthenia gravis (risk för förvärring av muskelsvaghet).
- Till patienter med svår andningsinsufficiens (risk för försämring).
- Till patienter med sömnapné syndrom (risk för försämring).
- Till patienter med svår leverinsufficiens (risk för encefalopati).
- Till ammande kvinnor.
- Akut berusning med alkohol och CNS-aktiva substanser

4.4 Varningar och försiktighet

Växling mellan läkemedelsformer

Vid intag av Epaclob når klobazam högre plasmanivåer än samma dos som en tablett. Detta kan leda till en ökad risk för andningsvikt och sederig som kan vara mest märkbar när man byter till detta läkemedel från tabletter. Därför måste försiktighet iakttas vid växling mellan beredningar av klobazam eftersom doserna inte är ekvivalenta.

Som med andra antiepileptiska läkemedel kan vissa patienter uppleva en ökning av

anfallsfrekvensen eller uppkomst av nya typer av anfall med klobazam. Dessa fenomen kan vara en konsekvens av en överdos, en minskning av plasmakoncentrationerna av anti epileptika som används samtidigt, sjukdomsutveckling eller en paradoxal effekt.

Pediatrisk population

Bensodiazepiner får inte ges till barn utan noggrann bedömning av behovet av deras användning. Epaclob bör endast användas till barn från 6 månader till 2 år, under exceptionella situationer, när det finns en tydlig epilepsi-indikation.

Alkohol

Det rekommenderas att patienter avstår från att dricka alkohol under behandling med klobazam (ökad risk för sedering och andra biverkningar) (se avsnitt 4.5).

Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi när de används i det normala dosintervall, men särskilt vid höga doser. Vid förlust eller sorg kan känslomässig anpassning hämmas av bensodiazepiner.

Muskelsvaghet

Klobazam kan orsaka muskelsvaghet. Särskild försiktighet är nödvändig om klobazam används till patienter med redan existerande muskelsvaghet, spinal eller cerebellär ataxi. En dosreduktion kan vara nödvändig. Klobazam är kontraindicerat hos patienter med myasthenia gravis eller sömnapné syndrom.

Beroende

Användning av bensodiazepiner – inklusive klobazam – kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende av dessa produkter. Risken för beroende ökar med dos och behandlingstid, och är även större hos patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen. Därför bör behandlingstiden vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2).

Olika faktorer verkar öka risken för missbruk:

- behandlingstid
- dos
- missbruk av andra läkemedel, droger och alkohol i anamnesen

När användningen av bensodiazepiner upphör, särskilt om det sker plötsligt, kan det uppstå avbrottssyndrom eller abstinenssyndrom:

- Avbrottssyndrom associerat med ursprunglig klobazambehandling som leder till att symtomen återkommer akut (t.ex. agitation, kramper). Detta kan åtföljas av andra reaktioner inklusive humörförändringar, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet.

När det fysiska beroendet har utvecklats åtföljs avslutande av behandlingen av abstinenssymtom (eller reboundfenomen). Reboundfenomen kännetecknas av ett återfall med förhöjd intensitet av symtomen som ursprungligen ledde till behandling med klobazam. Detta kan åtföljas av andra reaktioner, inklusive huvudvärk, sömnstörningar, ökat drömmande, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och upphetsning, derealisation, depersonalisation, hallucinationer och symtomatiska psykoser (t.ex. ”Abstinensdelirium”), domningar i lemmarna, stickningar, muskelsmärta, tremor, svettningar, illamående, hyperakusi, känslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt, samt epileptiska anfall.

Ett abstinenssyndrom kan även inträffa vid plötsligt byte från en bensodiazepin med lång verkningsstid (till exempel klobazam) till en med kort verkningsstid.

Andningsdepression

Andningsfunktionen bör övervakas hos patienter med kronisk eller akut svår

andningsinsufficiens och en dosreduktion av klobazam kan vara nödvändig. Klobazam är kontraindicerat hos patienter med svår andningsinsufficiens (se avsnitt 4.3 Kontraindikationer).

Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion ökar responsen på klobazam och känsligheten för biverkningar, och en dosreduktion kan vara nödvändig. Vid långvarig behandling måste njur- och leverfunktionen kontrolleras regelbundet (se avsnitt 4.3).

Äldre

Bensodiazepiner bör användas med försiktighet hos äldre eftersom risken för sedering och/eller muskelavslappning kan öka risken för fall, vilket kan få allvarliga konsekvenser i denna population.

Allvarliga hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med klobazam hos både barn och vuxna under produktbevakningen efter marknadsföring. En majoritet av de rapporterade fallen handlade om samtidig användning av andra läkemedel, inklusive antiepileptika som är förknippade med allvarliga hudreaktioner.

SJS/TEN kan förknippas med dödlig utgång. Patienter bör övervakas noggrant med avseende på tecken eller symtom på SJS/TEN, särskilt under de första åtta veckorna av behandlingen. Klobazam ska omedelbart utsättas när SJS/TEN misstänks. Om tecken eller symtom tyder på SJS/TEN ska användningen av detta läkemedel inte återupptas och alternativ behandling bör övervägas (se avsnitt 4.8).

Depression och personlighetsstörningar

Hämmande effekter kan manifesteras på olika sätt. Självmord kan utlösas hos patienter som är deprimerade och aggressiva beteenden gentemot sig själva och andra kan lösas ut. Extrem försiktighet bör därför användas vid förskrivning av bensodiazepiner till patienter med personlighetsstörningar.

Självmordstankar och -beteende

Självmordstankar och -beteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika i flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier av antiepileptika har också visat en liten ökad risk för självmordstankar och -beteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga uppgifter utesluter inte möjligheten till en ökad risk för klobazam.

Därför bör patienter övervakas med avseende på tecken på självmordstankar och -beteenden och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och patienters vårdgivare) bör uppmanas att söka läkarvård om tecken på självmordstankar eller -beteende uppstår.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vanföreställningar, raseri, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteenderelaterade biverkningar är kända vid användning av bensodiazepiner. (Se avsnitt 4.8). Om detta inträffar ska användningen av läkemedlet avbrytas.

Dessa reaktioner är vanligare hos barn och äldre patienter.

Långsamma metaboliserare av CYP2C19

Hos långsamma metaboliserare av CYP2C19 var nivåerna av N-desmetylklobazam 9 gånger högre i plasma och 2 till 3 gånger högre i urinen än hos snabba metaboliserare av CYP2C19. Eftersom detta kan leda till ökade biverkningar kan dosjustering av klobazam vara nödvändig (t.ex. låg startdos med försiktig dositering (se avsnitt 5.2)).

Tolerans vid epilepsi

Vid behandling av epilepsi med bensodiazepiner – inklusive klobazam – måste man överväga en reducering av den antikonvulsiva effekten (toleransutveckling) under behandlingen.

Samtidig användning av opioider och bensodiazepiner

Samtidig användning av klobazam och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och dödsfall. På grund av dessa risker bör samtidig förskrivning av bensodiazepiner, såsom klobazam, och opioider endast användas till patienter för vilka alternativa behandlingsalternativ inte är möjliga. Om ett beslut fattas att förskriva klobazam samtidigt med opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden bör vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2).

Patienten ska följas upp noga för att se tecken och symptom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat starkt att informera patienter och deras vårdgivare (i tillämpliga fall) om att vara uppmärksamma på dessa symptom (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen i beredningen

- Sorbitol: Tillsatseffekten av samtidigt tillförda produkter som innehåller sorbitol (eller fruktos) och intag via kosten av sorbitol (eller fruktos) bör beaktas. Innehållet av sorbitol i läkemedel för oral användning kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oral användning som administreras samtidigt.
- Natriummetylhydroxibensoat (E219) och natriumpropylhydroxibensoat (E217): Kan orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjd).
- Natrium: Detta läkemedel innehåller 3,33 mg natrium pr. ml oral suspension, motsvarande 10% av WHO rekommenderade maximalt dagligt intag av 2 g natrium för en vuxen.
- Propylenglykol: Detta läkemedel innehåller 4,825 mg propylenglykol i varje ml suspension. Samadministration med något substrat för alkoholdehydrogenas såsom etanol kan framkalla allvarliga negativa effekter hos nyfödda.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamisk interaktion:

CNS-depressiva medel

Särskilt när klobazam administreras i högre doser kan en förstärkning av den centrala depressiva effekten uppträda vid samtidig användning med antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, ångstdämpande/lugnande medel, antidepressiva medel, narkotiska analgetika, antikonvulsiva läkemedel, bedövningsmedel och lugnande antihistaminer. Särskild försiktighet är också nödvändig när klobazam administreras vid berusning med sådana ämnen eller med litium.

Narkotiska smärtstillande medel

Om klobazam används samtidigt med narkotiska smärtstillande medel kan eventuell eufori förstärkas. Detta kan leda till ökat psykiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av bensodiazepiner, såsom klobazam och opioider, ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Muskelavslappande medel

Effekterna av muskelavslappande medel, smärtstillande medel och dikväveoxid kan förstärkas.

Farmakokinetisk interaktion:

Alkohol

Samtidig alkoholkonsumtion kan öka biotillgängligheten för klobazam med 50 % (se avsnitt 5.2) och därmed öka effekterna av klobazam (t.ex. sederig) (se avsnitt 4.5). Detta påverkar också förmågan att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.7).

Antikonvulsiva medel

Tillsats av klobazam till etablerad antikonvulsiv medicinering (t.ex. fenytoin, valproinsyra) kan orsaka en förändring i plasmanivåerna av dessa läkemedel. Dosen av klobazam bör bestämmas genom övervakning av EEG och plasmanivåerna för de andra kontrollerade läkemedlen.

CYP2C19-hämmare

Starka och måttliga hämmare av CYP2C19 kan resultera i upp till 5 gånger ökad exponering för N-desmetylklobazam (N-CLB), den aktiva metaboliten i klobazam. Detta kan öka risken för dosrelaterade biverkningar. Dosjustering av klobazam kan vara nödvändig vid samtidig administrering med starka (t.ex. flukonazol, fluvoxamin, tiklopidin) eller måttliga (t.ex. omeprazol) CYP2C19-hämmare (se avsnitt 5.2).

CYP2D6-substrat

Klobazam är en svag CYP2D6-hämmare. Klobazam ökade AUC och C_{max} i dextrometorfan med 90 % respektive 59 %, vilket återspeglar dess hämning av CYP2D6 in vivo. Dosjustering av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. dextrometorfan, pimozid, nebivolol) kan vara nödvändig.

CYP3A4-substrat

Klobazam minskade AUC och C_{max} i midazolam med 27 % respektive 24 % och ökade AUC och C_{max} i metaboliten 1-hydroxymidazolam med 4 gånger respektive 2 gånger. Dosjustering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 (midazolam) är vanligtvis inte nödvändig vid samtidig användning med klobazam.

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol (CYP3A4-hämmare) ökade AUC i klobazam med 54 % utan någon effekt på C_{max}. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta. Dosjustering av klobazam är inte nödvändig vid administrering med CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol).

Cannabidiol

Det finns en dubbelriktad farmakokinetisk interaktion mellan cannabidiol och klobazam, vilket leder till ökade cirkulerande nivåer av deras respektive aktiva metaboliter, 7-OH-CBD (ungefär 1,5 gånger) och N-CLB (ungefär 3 gånger). Därför kan dosjusteringar av cannabidiol eller klobazam krävas.

Stiripentol

Stiripentol ökar plasmanivåerna i klobazam och dess aktiva metabolit N-desmetylklobazam genom hämning av CYP3A och CYP2C19. Övervakning av blodnivåer rekommenderas före initiering av stiripentol, och sedan när ny jämviktskoncentration har uppnåtts, dvs. efter cirka två veckor. Klinisk övervakning rekommenderas och dosjustering kan vara nödvändig.

Fenytoin och karbamazepin kan orsaka en ökad metabolisk omvandling av klobazam till den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam.

Hormonella preventivmedel

Klobazam är en svag CYP3A4-inducerare. Eftersom vissa hormonella preventivmedel metaboliseras av CYP3A4 kan deras effektivitet försämrats när de ges tillsammans med klobazam. Ytterligare icke-hormonella typer av preventivmetoder rekommenderas vid användning av klobazam.

En populationsfarmakokinetisk analys visade att klobazam inte påverkade exponeringen av

valproinsyra (ett CYP2C9/2C19-substrat) eller lamotrigin (ett UGT-substrat).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Stor mängd data som samlats in från kohortstudier har inte visat bevis för förekomst av större missbildningar efter exponering för bensodiazepiner under graviditetens första trimester, även om incidenser av läpp- och gomspalt rapporterades i vissa fallkontrollstudier.

Klobazam rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel.

Klobazam övergår i placentan. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Fertila kvinnor bör informeras om riskerna och fördelarna med användning av klobazam under graviditeten.

Fertila kvinnor bör informeras om att kontakta sin läkare angående utsättning av produkten om de är gravida eller planerar att bli gravida. Om behandlingen med klobazam fortsätter ska den användas i den lägsta effektiva dosen.

Fall av minskad fosterrörelse och hjärtfrekvensvariabilitet hos fostret har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner under graviditetens andra och/eller tredje trimester.

Om klobazam administreras under den sena fasen av graviditeten eller under förlossningen kan effekter på det nyfödda barnet förväntas, såsom andningsdepression (inklusive andningssvårigheter och apné), sederingsstecken, hypotermi, hypotoni och amningssvårigheter hos nyfödda (sk "floppy infant-syndrom").

Dessutom kan spädbarn födda av mödrar som har tagit bensodiazepiner under längre perioder under de senare stadierna av graviditeten ha utvecklat fysiskt beroende och kan riskera att utveckla ett abstinenssyndrom under den postnatale perioden. Lämplig övervakning av det nyfödda barnet under den postnatale perioden rekommenderas.

Amning

Klobazam utsöndras i bröstmjölken och på grund av den långa halveringstiden för klobazam och dess huvudsakliga metabolit desmetylklobazam finns det en risk för ackumulering. Därför får klobazam inte ges till ammande mödrar.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten observerades hos djur (se avsnitt 5.3). Inga kliniska data finns tillgängliga om effekten av klobazam på fertilitet hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klobazam har stort inflytande på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Sedation, amnesi, nedsatt koncentration och nedsatt muskelfunktion kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner negativt. Det är inte tillrådligt att framföra fordon eller använda maskiner som kräver särskild uppmärksamhet eller koncentration förrän det har verifierats att förmågan att utföra dessa aktiviteter inte påverkas.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av biverkningar rangordnas enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 10\ 000$), uppskattat utifrån tillgängliga data).

Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Minskad aptit
Psykiatriska störningar	
<i>Vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • irritabilitet • aggression • rastlöshet • depression (befintlig depression kan framkomma) • läkemedelstolerans¹ • upprördhet
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • onormalt beteende • förvirringstillstånd • ångest • vanföreställningar • mardrömmar • förlust av libido^{2,3}
<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • beroende¹ • initial sömnlöshet • ilska • hallucinationer • psykisk störning • dålig sömnkvalitet • självmordstankar • avbrytande av behandlingen kan leda till abstinens- eller reboundfenomen (se avsnitt 4.4). • Missbruk av bensodiazepiner har rapporterats.
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sömnighet⁴
<i>Vanliga:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sedomning • yrsel • uppmärksamhetsstörningar • långsamt tal/dysartri/talstörning^{2,3} • huvudvärk • tremor • ataxi
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • känslomässig avtrubning • amnesi (kan förknippas med onormalt beteende), • minnesstörning • anterograd amnesi⁵

<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • kognitiv störning • förändrat medvetandetillstånd⁶ • nystagmus² • gångstörning^{2,3}
Ögon	
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • dubbelseende^{2,3}
Luftvägs- thoraxrubbnig och mediastinal rubbnig	
<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • andningsdepression, andningssvikt, särskilt hos patienter med befintlig komprometterad andningsfunktion, t.ex. hos patienter med bronkialastma eller hjärnskada (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Magtarmkanalen	
<i>Vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • muntorrhet • förstoppning • illamående
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • utslag
<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ljuskänslighetsreaktion • nässelutslag • Stevens-Johnsons syndrom • toxisk epidermal nekrolys (inklusive vissa fall med dödlig utgång)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • muskelspasmer • muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	
<i>Mycket vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • trötthet⁴
<i>Ingen känd frekvens</i>	<ul style="list-style-type: none"> • långsam respons på stimuli • hypotermi
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • viktuppgång^{2,3}
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Mindre vanliga</i>	<ul style="list-style-type: none"> • fall

1. särskilt vid långvarig användning (se avsnitt 4.4)
2. särskilt vid höga doser eller vid långvarig behandling
3. är reversibelt
4. speciellt i början av behandlingen och när högre doser används
5. inom det normala dosområdet, men speciellt vid högre dosnivåer
6. särskilt hos äldre patienter, kan förknippas med andningsstörningar

Som med andra bensodiazepiner måste den terapeutiska nyttan balanseras mot risken för tillväxning och beroende vid långvarig användning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser av bensodiazepiner manifesteras vanligtvis som grader av depression i centrala nervsystemet, allt från sömnhet till koma. I milda fall inkluderar symtomen sömnhet, mental förvirring och letargi. I mer allvarliga fall kan symtomen inkludera ataxi, hypotoni, lågt blodtryck, andningsdepression, sällan koma och mycket sällan dödsfall. Som med andra bensodiazepiner, bör överdoser inte vara livshotande om de inte kombineras med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol).

Vid behandling av överdoser rekommenderas att en eventuell inblandning av flera medel beaktas.

Intravenös administrering av vätska och allmänt stödjande åtgärder kan användas som ett komplement till övervakning av medvetande, andning, hjärtfrekvens och blodtryck. Aktivt kol ska ges för att reducera absorptionen.

Utrustning bör finnas tillgänglig för att behandla komplikationer som luftvägsobstruktion eller andningsbesvär.

Hypotoni kan behandlas med plasmasubstitut och vid behov med sympatomimetika.

Sekundär eliminering av klobazam (genom forcerad diures eller hemodialys) är ineffektiv.

Användning av flumazenil som bensodiazepinantagonist bör övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Bensodiazepinderivat

ATC-kod: N05BA

Klobazam är en 1,5-bensodiazepin och den farmakodynamiska aktiviteten liknar kvalitativt den för andra föreningar i denna klass:

- Muskelavslappnande
- Ångestdämpande
- Sedativ
- Hypnotisk
- Antikonvulsiv
- Amnestisk.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter administrering av Epaclob absorberas klobazam snabbt och i stor utsträckning. Tid tills maximala plasmakoncentrationer (T_{max}) uppnås är i genomsnitt (median) 0,67 timmar (från 0,667 timmar till 1,667 timmar).

Absorptionen av klobazam är praktiskt taget fullständig efter oral administrering.

Den maximala plasmanivån för klobazam efter oral administrering av Epaclob 2 mg/ml var högre än den som observerades efter administrering av en referenstablett på 10 mg som engångsdos i en randomiserad, crossover bioekvivalensstudie (medel C_{max} $267,5 \pm 64,5$ ng/ml och $220,4 \pm 49,9$ ng/ml).

Samtidigt intag av alkohol kan öka biotillgängligheten för klobazam med 50 %.

Distribution

Efter en engångsdos på 20 mg klobazam observerades markant interindividuell variation i maximala plasmakoncentrationer (222–709 ng/ml) efter 0,25 till 4 timmar. Klobazam är lipofilt och distribueras snabbt genom kroppen. Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys var den synbara distributionsvolymen vid jämviktskoncentration cirka 102 liter och är koncentrationsoberoende över det terapeutiska intervallet. Cirka 80–90 % av klobazam är bundet till plasmaprotein.

Klobazam ackumuleras ungefär 2–3 gånger till jämviktskoncentration medan den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam (N-CLB) ackumuleras ungefär 20 gånger efter administrering av klobazam två gånger dagligen. Jämviktskoncentrationer uppnås inom cirka två veckor.

Metabolism

Klobazam metaboliseras snabbt och i stor utsträckning i levern. Klobazammetabolism sker främst genom hepatisk demetylering till N-desmetylklobazam (N-CLB), medierad av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2C19 och CYP2B6. N-CLB är en aktiv metabolit och den huvudsakliga cirkulerande metaboliten som finns i human plasma. N-CLB genomgår ytterligare biotransformation i levern för att bilda 4-hydroxi-N-desmetylklobazam, främst medierad av CYP2C19. Långsamma metaboliserares av CYP2C19 uppvisar 5 gånger högre plasmakoncentration av N-CLB jämfört med snabba metaboliserares.

Klobazam är en svag CYP2D6-hämmare. Samtidig administrering med dextrometorfan ledde till ökning av AUC med 90 % och C_{max} -värden för dextrometorfan med 59 %. Samtidig administrering av 400 mg ketokonazol (CYP3A4-hämmare) ökade AUC i klobazam med 54 % utan någon effekt på C_{max} .

Klobazam minskade AUC och C_{max} i midazolam med 27 % respektive 24 % och ökade AUC och C_{max} i metaboliten 1-hydroxymidazolam med 4 gånger respektive 2 gånger. Denna induktionsnivå kräver inte dosjustering av läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP3A4 när de används samtidigt med klobazam.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys uppskattades halveringstiderna för eliminering av plasma för klobazam och N-CLB till 36 respektive 79 timmar. Klobazam elimineras främst genom levermetabolism med efterföljande njurutsöndring.

I en massbalansstudie återfanns cirka 80 % av den administrerade dosen i urin och cirka 11 % i avföringen. Mindre än 1 % oförändrat klobazam och mindre än 10 % oförändrat N-CLB utsöndras via njurarna.

Riskgrupper – Amning

Klobazam passerar placentarriären och återfinns i bröstmjolk. Farmakologiskt aktiva koncentrationer kan utvinnas från både fosterblod och bröstmjolk.

Äldre

Äldre personer har ofta lägre clearance efter oral administrering. Den terminala halveringstiden förlängs och distributionsvolymen ökas. Detta kan orsaka högre ackumulering av klobazam efter multipel administrering än hos yngre personer. Alder verkar också påverka clearance och ackumulering av aktiv metabolit för äldre patienter.

Leversvikt

Hos patienter med svår leversjukdom ökas distributionen av klobazam och den terminala halveringstiden förlängs.

Njursvikt

Hos patienter med nedsatt njurfunktion minskar klobazamkoncentrationen i plasma, troligen på grund av försämrad absorption av läkemedlet. Den terminala halveringstiden är vanligtvis inte beroende av njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Kronisk toxicitet

Råttstudier utfördes i upp till 18 månader med dagliga doser på upp till 1000 mg/kg kroppsvikt. I dosintervallet 12–1000 mg/kg kroppsvikt inträffade en dosberoende minskning av spontan aktivitet, och i den högsta dosgruppen observerades smärre viktökning samt andningsdepression och hypotermi.

Studier på hundar genomfördes under perioder på upp till 12 månader. Vid en daglig dos på 2,5–80 mg/kg kroppsvikt sågs initialt dosberoende sederig, somnolens, ataxi och mild tremor. Senare hade dessa symtom nästan försvunnit.

Hos apor observerades liknande dosberoende reaktioner i studier på upp till 12 månader med dagliga doser på 2,5–20 mg/kg kroppsvikt.

Mutagenicitet

Inga gentoxiska eller mutagena effekter av klobazam har påvisats.

Cancerogenitet

I en karcinogenicitetsstudie observerades en signifikant ökning av incidensen av sköldkörtelcancer hos råttor i den högsta dosgruppen (100 mg/kg kroppsvikt).

Liksom andra bensodiazepiner aktiverar klobazam sköldkörteln hos råttor. Dessa förändringar har inte observerats i studier med andra arter.

Teratogenicitet

Studier på möss, råttor och talidomidkänsliga kaniner med dagliga doser upp till 100 mg/kg kroppsvikt visade inga tecken på teratogena effekter.

I en annan studie, där klobazam (150, 450 eller 750 mg/kg/dag) administrerades oralt till dräktiga råttor under hela organogenesen, ökade embryo-/fosterdödligheten och förekomsten av fosterskelettvariationer vid alla doser. Effekten på utvecklingstoxicitet hos råttor vid låg dos (150 mg/kg/dag) associerades med lägre plasmalsexponering (AUC) för klobazam och desmetylklobazam än hos människor vid den maximala rekommenderade humana dosen på 80 mg/dag. Oral administrering av klobazam (10, 30 eller 75 mg/kg/dag) till dräktiga kaniner under hela organogenesen resulterade i minskad fostervikt och ökad incidens av fostermissbildningar (viscerala och skelett) vid medelstora och höga doser, och i en ökning av embryo-/fosterdödlighet vid hög dos. Incidensen av fostervariationer ökade vid alla doser. Den högsta testade dosen associerades med svår maternell toxicitet (mortalitet). NOAEL för embryo-/fostertoxicitet hos kaniner (10 mg/kg/dag) associerades med lägre plasmalsexponering för klobazam och N-desmetylklobazam än hos människor vid den maximala rekommenderade humana dosen på 80 mg/dag. Dessutom resulterade oral administrering av klobazam (50, 350 eller 750 mg/kg/dag) till råttor under dräktigheten och under laktation i ökad embryo-/fosterdödlighet vid den höga dosen, minskad överlevnad hos avkomman vid medelhöga och höga doser samt förändringar i avkommans beteende (rörelseaktivitet) vid alla doser. Effekten på pre- och postnatal utveckling hos råttor vid låg dos (50 mg/kg/dag) associerades med lägre plasmalsexponering för klobazam och N-desmetylklobazam än hos människor vid den maximala rekommenderade humana dosen på 80 mg/dag.

Fertilitet

I fertilitetsstudier på möss med dagliga doser på 200 mg/kg kroppsvikt och råttor med dagliga doser på 85 mg/kg kroppsvikt sågs ingen effekt på fertilitet och dräktighet.

I en annan fertilitetsstudie där klobazam (50, 350 eller 750 mg/kg/dag) administrerades oralt till han- och honråttor före och under parning och fortsatte i honor fram till dräktighetsdag 6, var NOAEL för fertilitet och tidig fosterutveckling hos råttor 750 mg/kg/dag, och associerades med lägre plasmalsexponering (AUC) för klobazam och dess huvudsakliga aktiva metabolit, N-desmetylklobazam, än hos människor vid den högsta rekommenderade humana dosen på 80 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E420) Xantangummi (E415)
Acesulfam-kalium (E950)
Hallonsmak (innehåller propylenglykol)
Natriumpropylhydroxibensoat (E217)
Natriummetylhydroxibensoat (E219)
Dinatriumvätefosfatdihydrat
Natriumdivätefosfat-dihydrat
Vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Inga

6.3 Hållbarhet

2 år

28 dagar efter första öppnandet

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

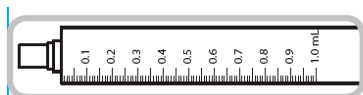
6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade glasflaskor förseglade med manipulerings- och barnsäkra skruvlock i HDPE-plast.

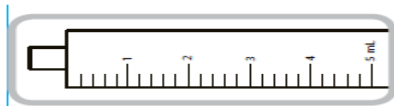
Flaskan är förpackad i en kartong som innehåller en spruta på 5 ml i polypropylen med adapter och en doseringskopp på 30 ml i polypropylen samt bipacksedel för både Epaclob 1 mg/ml och 2 mg/ml oral suspension.

Flaskan har en ytterligare spruta på 1 ml endast för styrkan 1 mg/ml. Spruta på 1 ml levereras med förpackningsstorlek 100 ml, 150 ml och är för patienter som behöver små doser på mindre än 1 ml.

Sprutan på 5 ml är avsedd för valfri volym mellan 0,5 ml och 5 ml. Sprutan på 1 ml är avsedd för valfri volym mellan 0,1 ml och 1 ml. Doseringskoppen på 30 ml är avsedd för valfri volym mellan 5 ml och 30 ml. Doseringskoppen på 30 ml är endast avsedd för dosering i steg om 5 ml. För volym som inte är i steg om 5 ml bör en kombination av enheter användas för korrekt dosering.



För spruta på 1 ml motsvaras varje numrerat inkrement på 0,1 ml av 0,1 mg Epaclob 1 mg/ml oral suspension. Mellaninkrementen är 0,05 ml som motsvarar 0,05 mg av 1 mg/ml oral suspension. De mindre inkrementen är 0,01 ml som motsvarar 0,01 mg av 1 mg/ml oral suspension.



Spruta på 5 ml – varje numrerat inkrement är 1 ml.

- För 1 mg/ml oral suspension motsvarar varje numrerat inkrement 1 mg av Epaclob. De mindre är 0,2 ml eller 0,2 mg av Epaclob 1 mg/ml oral suspension.
- För 2 mg/ml oral suspension motsvarar varje numrerat inkrement 2 mg av Epaclob. De mindre inkrementen är 0,4 mg av Epaclob 2 mg/ml oral suspension



Doseringskopp på 30 ml – varje numrerat inkrement är 5 ml.

- För 1 mg/ml oral suspension motsvarar varje inkrement 5 mg av Epaclob.

- För 2 mg/ml oral suspension motsvarar varje inkrement 10 mg av Epaclob.

Förpackningsstorlekar: 100 ml, 150 ml och 250 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Inga speciella krav för bortskaffande.

Ej använda läkemedel eller läkemedelsavfall ska destrueras i enlighet med lokala krav. Denna produkt kan sedimentera under förvaring. Skaka flaskan ordentligt innan användning.

Lådan som innehåller detta läkemedel innehåller en doseringsspruta på 5 ml, en doseringsadapter och en doseringskopp på 30 ml. För klobazam 1 mg/ml oral suspension tillhandahålls en spruta på 1 ml endast i förpackningsstorlek 100 ml och 150 ml.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ethypharm
194 Bureaux de la Colline
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 37718
2 mg/ml: 37719

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07/07/2021