

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clobazam 1A Farma 10 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg klobazam.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 65,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vita till benvita, runda tabletter (diameter 7 mm) med brytskåra och präglade med "C" och "1" på den ena sidan och släta på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Kortvarig behandling av ångestsymtom
Bensodiazepiner ska endast användas om tillståndet är allvarligt, invalidiserande, eller om patienten lider extremt av symtomen.
- Som adjuvant behandling vid epileptiska anfall, när patienten tar andra antiepileptiska läkemedel men inte kan stabiliseras helt med dessa läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska börja med lägsta möjliga dos. Daglig användning kan leda till ackumulering av läkemedlet i kroppen eftersom det har lång halveringstid. Effekterna av klobazam kan märkas i flera dagar efter att behandlingen har avslutats.

Kortvarig behandling av ångestsymtom

Vuxna

Rekommenderad dos är 20–30 mg per dag, fördelad på 2–3 enkeldoser. En total daglig dos på upp till 20 mg kan administreras som en enkeldos, företrädesvis på kvällen. Maxdosen 60 mg/dag ska inte överskridas.

Dosen kan trappas ned när de behandlade symtomen klingar av.

Klobazam ska användas i lägsta möjliga effektiva dos och under kortast möjliga tid. Patienten ska undersökas på nytt efter en behandlingsperiod på upp till 4 veckor och därefter regelbundet för att

bedöma behovet av ytterligare behandling, särskilt om patienten är symtomfri. I allmänhet bör den totala behandlingstiden inte överstiga 8-12 veckor, inklusive nedtrappningsperioden. Behandlingstiden får endast förlängas i undantagsfall efter att en specialist gjort en ny bedömning av patienten. Långa oavbrutna behandlingsperioder (längre än 8-12 veckor) avråds å det starkaste eftersom de kan leda till beroende (se avsnitt 4.4).

Långtidsbehandling med klobazam ska inte avbrytas abrupt utan dosen ska trappas ned gradvis under medicinsk övervakning för att undvika abstinenssymtom (se även avsnitt 4.4).

Behandling av epilepsi i kombination med ett eller flera antiepileptiska läkemedel

Daglig behandling (t.ex. 20 mg per dag) eller intermittent användning av klobazam är möjlig. Patienten ska bedömas på nytt efter en behandlingsperiod på högst 4 veckor och därefter regelbundet för att fastställa behovet av fortsatt behandling. Ompröva behandlingen vid otillräcklig effekt av klobazam. Tillfällig utsättning av behandling kan vara till nytta om effekten av klobazam minskar med tiden. Behandlingen kan sedan startas om med en låg dos. Behandlingen ska inte avbrytas abrupt även om svaret på klobazam inte har varit tillräckligt: dosen ska trappas ned gradvis för att förhindra en ökad risk för anfall och abstinensbesvär såsom rastlöshet, ångest och sömnlöshet.

Vuxna

Startdosen ska börja lågt vid 5-15 mg/dag. Denna dos kan trappas upp långsamt vid behov. Maxdosen 80 mg/dag ska inte överskridas.

Dosen kan fördelas på 1-3 doser varav den största dosen ska tas på kvällen. En enkeldos på upp till 30 mg kan tas på kvällen.

Äldre

Äldre kan vara känsligare för biverkningar och behöver därför börja med en låg startdos som gradvis ökas under övervakning (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Barn (från 6 års ålder)

Rekommenderad startdos är 5 mg per dag. En underhållsdos på 0,3-1 mg/kg kroppsvikt per dag är vanligtvis tillräcklig. Den dagliga dosen kan fördelas på 2-3 doser eller tas som en enkeldos på kvällen. Den största dosen ska tas på kvällen.

Behandlingssvaret kan vara större hos barn och de kan vara känsligare för biverkningar. Därför behöver dessa patienter låga startdoser som gradvis trappas upp under noggrann observation. Läkemedelskoncentrationen i plasma kan mätas vid förvärrade anfall, status epilepticus, misstänkt bristande efterlevnad eller misstänkt toxicitet.

Bensodiazepiner ska inte ges till barn utan noggrann bedömning av behovet av användning av sådana läkemedel (se avsnitt 4.4).

Clobazam 1A Farma 10 mg tablett är inte lämplig för säker och exakt dosering till små barn. Därför kan inga dosrekommendationer ges för barn under 6 år. Andra formuleringar av klobazam finns tillgängliga för dessa patienter.

Patienten ska bedömas på nytt efter en behandlingsperiod på högst 4 veckor och därefter regelbundet för att fastställa behovet av fortsatt behandling. Tillfällig utsättning av behandling kan vara till nytta om effekten av klobazam minskar med tiden. Behandlingen ska inte avbrytas abrupt även om svaret på klobazam inte har varit tillräckligt: dosen ska trappas ned gradvis eftersom risken för abstinenssymtom och reboundeffekter är högre efter abrupt utsättning av behandlingen.

Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Större behandlingssvar och ökad respons och känslighet för biverkningar kan förekomma hos äldre och hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. En låg startdos ska användas och doshöjningar ska ske gradvis och under medicinsk övervakning.

Administreringssätt

Klobazam kan tas med eller utan mat.

Tabletterna kan intas hela. Alternativt kan tabletterna krossas och blandas med äppelmos (se avsnitt 5.2).

10 mg-tabletter kan delas i två lika stora doser om 5 mg.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Myastenia gravis
- Sömnapné syndrom
- Allvarlig andningssvikt
- Allvarlig nedsättning av leverfunktionen
- Akut förgiftning orsakad av alkohol eller andra medel som påverkar centrala nervsystemet
- Amning

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingstid

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se avsnitt 4.2), beroende på indikationen. Vid behandling av ångest ska den dock inte överstiga 8-12 veckor inklusive nedtrappningen. Denna behandlingsperiod får endast överskridas efter en ny bedömning av patientens situation. Det är viktigt att i början informera patienten om att behandlingen bara ska pågå under en begränsad tid, och specifikt om hur dosen kommer att trappas ned i slutet av behandlingen. För att förhindra risken för abstinenssymtom är det också viktigt att varna patienten för att byta till en annan bensodiazepin med kortare effektduration än klobazam.

Tolerans

En viss minskning av den hypnotiska effekten kan förekomma efter upprepad användning i flera veckor.

Vid behandling av epilepsi med bensodiazepiner, inklusive klobazam, måste man överväga möjligheten att den antiepileptiska effekten minskar (utveckling av tolerans) under behandlingen.

Beroende

Kronisk användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av symtom på fysiskt och psykiskt beroende. Anxiolytisk behandling ska begränsas till högst ett par månader. Risken för beroende ökar med högre dos och med behandlingens längd. Denna risk föreligger emellertid även vid daglig användning av klobazam under flera veckor i terapeutiska doser och inte endast vid potentiellt missbruk med särskilt höga doser. Risken är större för patienter som tidigare har missbrukat alkohol eller droger.

Vid fysiskt beroende åtföljs abrupt utsättning av behandlingen av abstinenssymtom. Dessa kan yttra sig som huvudvärk, muskelsmärter, extrem ångest, spänning, rastlöshet, förvirring och irritabilitet.

I svåra fall kan följande symtom uppträda: överklighetskänsla, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och tryck, hallucinationer eller epileptiska anfall.

Abstinenssymtom kan också uppstå vid abrupt byte från ett bensodiazepin med lång halveringstid (såsom klobazam) till ett bensodiazepin med kort halveringstid.

Reboundeffekter i form av förstärkta ångestsymtom kan förekomma efter utsättning av behandlingen. Reboundeffekter kan åtföljas av humörsvängningar, ångest eller sömnstörningar och rastlöshet. Eftersom risken för abstinenssymtom/reboundeffekter är större efter abrupt utsättning av behandlingen

och efter långvarig användning av höga doser, rekommenderas att administreringen trappas ned gradvis under flera veckor, beroende på vilken dos som använts.

Amnesi

Bensodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi. Olämpligt beteende kan också förekomma tillsammans med amnesi. Denna störning uppstår vanligtvis några timmar efter intag av klobazam. För att minska risken för dessa symtom ska patienterna se till att de sover oavbrutet i 7-8 timmar.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggression, vanföreställningar, utbrott av ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende och andra beteendestörningar har beskrivits vid användning av bensodiazepiner. I dessa fall rekommenderas utsättning av behandlingen. Dessa biverkningar är vanligare hos barn och äldre patienter.

Risker vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Clobazam 1A Farma och opioider kan resultera i sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska samtidig förskrivning av lugnande läkemedel som bensodiazepiner eller besläktade läkemedel som Clobazam 1A Farma med opioider reserveras för patienter för vilka inga andra behandlingsalternativ är möjliga. Om ett beslut fattas om att föreskriva Clobazam 1A Farma samtidigt med opioider ska den lägsta effektiva dosen användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även den allmänna rekommendationen i avsnitt 4.2). Patienterna ska observeras noga för tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Patienterna och deras vårdare (i förekommande fall) ska därför informeras om dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Långsamma CYP2C19-metaboliserare

Hos långsamma CYP2C19-metaboliserare var nivåerna av N-desmetylklobazam 9 gånger högre i plasma och 2 till 3 gånger högre i urinen än hos snabba CYP2D6-metaboliserare. Eftersom detta kan leda till ökade biverkningar kan dosjustering av klobazam vara nödvändig (t.ex. låg startdos med noggrann dositering) (se avsnitt 5.2).

Alkohol

Patienterna rekommenderas att inte inta alkohol under behandling med klobazam (på grund av högre risk för sedering och andra biverkningar) (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av cannabidiol, CYP2C19-hämmare

Samtidig användning av klobazam med CYP2C19-hämmare, inklusive produkter som innehåller cannabidiol, kan resultera i ökad exponering för N-desmetylklobazam. Sådana ökningar kan leda till ökad förekomst av somnolens och sedering. Vid användning med läkemedel som hämmar CYP2C19 kan dosjustering av klobazam vara nödvändig (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Själv mordstankar/själv mordsförsök/själv mord och depression

Vissa epidemiologiska studier visar en ökad förekomst av själv mordstankar, själv mordsförsök och själv mord hos patienter med eller utan depression som behandlas med bensodiazepiner och andra hypnotika, inklusive klobazam. Inget orsakssamband har dock fastställts (se även nedan under "Allmänt").

Specifika patientgrupper

Äldre

- Långvarig användning av bensodiazepiner, särskilt hos äldre patienter, kan leda till allvarliga fall med störningar i självupplevelsen/medvetandet, ibland i kombination med andningsstörningar. Dessa effekter kan kvarstå under en längre period.
- Äldre patienter löper större risk att falla och skada sig allvarligt (t.ex. höftfrakturer), på grund av ökad känslighet för biverkningar såsom dåsighet, yrsel och muskelsvaghet. Sänkning av dosen av klobazam rekommenderas i dessa fall (se avsnitt 4.2).

Andningssvikt

En lägre dos av klobazam rekommenderas för patienter med akut eller kronisk andningssvikt. Andningsfunktionen ska övervakas regelbundet för att undvika risk för andningsdepression.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Bensodiazepiner är inte indicerade hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning eftersom de kan påskynda uppkomsten av encefalopati (se avsnitt 4.2). Vid långvarig användning ska njur- och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

Tidigare missbruk av alkohol eller droger

Bensodiazepiner ska användas med särskild försiktighet hos patienter med tidigare alkohol- eller drogberoende.

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 perioden efter godkännande för försäljning. Flertalet av de rapporterade fallen gällde samtidig användning av andra läkemedel, inklusive antiepileptiska läkemedel som är förknippade med allvarliga hudreaktioner. SJS/TEN kan ha dödlig utgång. Patienterna ska noga övervakas för tecken eller symtom på SJS/TEN, särskilt under de första 8 behandlingsveckorna. Klobazam ska sättas ut omedelbart vid misstanke om SJS/TEN. Vid tecken eller symtom på SJS/TEN ska användningen av detta läkemedel inte återupptas och alternativ behandling ska övervägas (se avsnitt 4.8).

Allmänt

- Bensodiazepiner rekommenderas inte som primär behandling av psykoser.
- Bensodiazepiner ska inte användas som enda behandling av depression eller ångest kopplad till depression (dessa substanser kan utlösa självmord hos sådana patienter). Hos svårt deprimerade patienter med latent depression eller självmordstendenser ska de vanliga försiktighetsåtgärderna vidtas.
- Om klobazam används långvarigt som adjuvant behandling vid epileptiska anfall ska dosen trappas ned långsamt vid utsättning av behandlingen. Hänsyn ska tas till risken för att abstinenssymtom enligt beskrivningen ovan uppstår vid utsättning av behandlingen. Patienten kan utveckla tolerans mot den antiepileptiska effekten av klobazam. Ökning av dosen eller intermittent dosering kan vara till nytta i vissa fall, men detta kan också öka förekomsten av biverkningar.

Detta läkemedel innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Förstärkning av den sedativa effekten kan förekomma vid kombination med alkohol och psykotropa läkemedel, såsom antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, lugnande läkemedel, antidepressiva läkemedel, narkotiska smärtstillande läkemedel, antiepileptika och anestetika.

Särskild försiktighet ska iakttas när klobazam används med alkohol. Alkoholkonsumtion kan öka klobazams biotillgänglighet med 50 % (se avsnitt 5.2) och kan därför leda till ökade effekter av klobazam (se avsnitt 4.4). Narkotiska smärtstillande läkemedel kan också förstärka euforin, vilket kan leda till ett ökat psykologiskt beroende.

Opioider

Samtidig användning av lugnande läkemedel som bensodiazepiner eller besläktade läkemedel som Clobazam 1A Farma med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-hämmade effekten. Dosen och behandlingstiden ska vara begränsade vid samtidig användning (se avsnitt 4.4).

De terapeutiska effekterna av klobazam är beroende av vissa metaboliska leverenzymmer och kan förstärkas av läkemedel som hämmar dessa enzymer, såsom cimetidin och hormonella preventivmedel.

Hormonella preventivmedel

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

Stiripentol ökar plasmanivåerna av klobazam och den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam genom att hämma CYP3A och CYP2C19. Övervakning av blodnivåer rekommenderas innan stiripentol sätts in och sedan när ny steady state-koncentration uppnås, efter cirka 2 veckor.

Starka och måttliga CYP2C19-hämmare kan leda till ökad exponering för N-desmetylklobazam, den aktiva metaboliten av klobazam. Dosjustering av klobazam kan vara nödvändig vid samtidig administrering med starka (t.ex. flukonazol, fluvoxamin, tiklopidin) eller måttliga (t.ex. omeprazol) CYP2C19-hämmare.

Cannabidiol

När cannabidiol och klobazam administreras samtidigt kan dubbelriktade PK-interaktioner inträffa. En studie på friska frivilliga visade att förhöjda nivåer (3 till 4 gånger högre) av N-desmetylklobazam (en aktiv metabolit av klobazam) kan förekomma vid kombination med cannabidiol, troligen på grund av hämning av CYP2C19. Ökade systemiska nivåer av dessa aktiva substanser kan leda till förstärkta farmakologiska effekter och till en ökning av biverkningar. Samtidig användning av cannabidiol och klobazam ökar förekomsten av somnolens och sedering. Minskning av dosen av klobazam ska övervägas om somnolens eller sedering upplevs när klobazam samadministreras med cannabidiol.

Klobazam är en svag CYP2D6-hämmare. Dosjustering av läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. dextrometorfan, pimozid, paroxetin, nebivolol) kan vara nödvändig. Samadministrering med dextrometorfan resulterade i en ökning av dextrometorgans AUC på 90 % och en ökning av dess C_{max} värden på 59 %.

Om klobazam används för att behandla epilepsi, ska dosen fastställas under noggrann medicinsk övervakning. Eftersom klobazam kan interagera med andra antiepileptika ska EEG tas och blodnivåerna mätas.

Samtidig användning av klobazam med valproat kan öka nivåerna av valproat i blodet. Fenytoinnivåerna kan stiga om det används samtidigt med klobazam. Om möjligt bör nivåerna av valproat eller fenytoin i blodet övervakas regelbundet.

Dessutom kan fenytoin och karbamazepin öka omvandlingen av klobazam till den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns en begränsad mängd data från användning av klobazam hos gravida kvinnor. En stor mängd data från kohortstudier har dock inte givit evidens för förekomst av missbildningar efter exponering för bensodiazepiner under graviditetens första trimester, även om förekomst av läpp-gomspalt har observerats i fallkontrollstudier.

Klobazam rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel (se även avsnitt 4.5 "Hormonella preventivmedel").

Klobazam passerar moderkakan. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Fertila kvinnor ska informeras om riskerna och fördelarna med användningen av klobazam under graviditeten.

Fertila kvinnor ska informeras om att de ska kontakta läkare angående utsättning av läkemedlet om de är gravida eller planerar att bli gravida. Om behandlingen med klobazam ska fortsätta, ska den lägsta effektiva dosen av klobazam användas.

Fall av nedsatt fosterrörelse och varierande hjärtfrekvens hos foster har beskrivits efter administrering av bensodiazepiner under graviditetens andra och/eller tredje trimester.

Om klobazam administreras i slutet av graviditeten eller under förlossningen, kan det leda till tecken på sedering, hypotermi, hypotoni, andningsdepression (inklusive andfåddhet och apné) och nutritionsproblem hos nyfödda ("floppy infant-syndrom").

Dessutom kan barn till mödrar som tagit bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel kontinuerligt under de senare stadierna av graviditeten ha utvecklat ett fysiskt beroende och löpa viss risk att utveckla abstinenssymtom postnalt. Lämplig övervakning av den nyfödda under den postnatala perioden rekommenderas.

Amning

Klobazam utsöndras i bröstmjolk och på grund av klobazams och huvudmetaboliten desmetylklobazams långa halveringstid finns det risk för ackumulering. Därför får klobazam inte ges till ammande mödrar (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Det finns en begränsad mängd data om en möjlig effekt av klobazam på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Klobazam har mindre till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Beroende på dos och individuell känslighet kan vakenhet och reaktionshastighet minska. Biverkningar kan inkludera sedering, amnesi, minskad uppmärksamhet och muskelavslappning.

4.8 Biverkningar

Somnolens och trötthet är mycket vanliga biverkningar. Långvarig behandling eller höga doser kan resultera i minskad eller ökad aptit, diplopi, nystagmus eller viktökning. Hos barn och äldre är irritabilitet, aggression, rastlöshet, agitation, onormalt beteende, vanföreställningar, mardrömmar, ilska, hallucinationer, psykotiska störningar, självmordstankar och beteendestörningar vanligare än hos vuxna.

Dessutom har några allvarliga biverkningar rapporterats: Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekros, andningssvikt, amnesi och risk för fall.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Följande biverkningar har observerats och är listade nedan i ordning efter minskande förekomst: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme och toxisk epidermal nekrolys
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Nedsatt aptit*
Mindre vanliga	Viktökning**

Ingen känd frekvens	Stimulerad aptit*
Psykiska störningar	
Vanliga	Irritabilitet***, aggression***, rastlöshet***, depression, läkemedelstolerans, agitation***
Mindre vanliga	Onormalt beteende***, känslomässig avtrubning, förvirrat tillstånd, rädsla, vanföreställningar***, mardrömmar***, minskad sexlust
Ingen känd frekvens	Beroende, ilska***, hallucination***, psykotisk sjukdom***, dålig sömnkvalitet, självmordstankar***, långsam respons på stimuli
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Somnolens
Vanliga	Sedering, yrsel, uppmärksamhetsstörning, långsamt tal/dysartri/talstörning, huvudvärk, tremor, ataxi
Mindre vanliga	Minnesförsämring, amnesi, anterograd amnesi
Ingen känd frekvens	Kognitiv nedsättning, förändrat medvetande, gångstörning
Ögon	
Mindre vanliga	Diplopi*****
Ingen känd frekvens	Nystagmus*****
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	Andningsdepression*****, andningssvikt*****
Magtarmkanalen	
Vanliga	Muntorrhet, illamående, förstoppning
Ingen känd frekvens	Kräkning, dysfagi, diarré
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hudutslag
Ingen känd frekvens	Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelspasmer, muskelsvaghet
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Trötthet
Ingen känd frekvens	Hypotermi
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fall

* Sådana reaktioner förekommer särskilt vid höga doser eller långtidsbehandling och är reversibla.

** Särskilt vid höga doser eller långtidsbehandling

*** Dessa paradoxala reaktioner är vanligare hos barn och äldre.

**** Sådana reaktioner förekommer särskilt vid höga doser eller långtidsbehandling och är reversibla.

***** Särskilt vid höga doser. Särskilt hos patienter med befintlig andningsdysfunktion (t.ex. hos patienter med bronkialastma) eller patienter med hjärnskada kan resultera i eller öka andningsinsufficiens

Användning av bensodiazepiner som anxiolytika är associerad med följande biverkningar:

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid terapeutiska doser och risken ökar med högre dos. Anterograd amnesi kan associeras med olämpligt beteende.

Depression

En befintlig depression som inte uppmärksammas kan bli manifest hos känsliga personer.

Paradoxala reaktioner (se under "psykiska störningar")

Beroende

Användning (även vid terapeutiska doser) kan leda till utveckling av symtom på fysiskt och psykiskt beroende. Om behandlingen upphör kan det leda till abstinenssymtom/reboundeffekter (se avsnitt 4.4). Missbruk av klobazam har rapporterats.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom

En överdos av bensodiazepiner manifesteras vanligen som olika grader av CNS-depression, från dåsighet till koma. Vid lätt överdosering är symtomen: dåsighet, förvirring och slöhet. Svår överdosering kan leda till symtom i form av ataxi, hypotoni, hypotension, andningsdepression, i sällsynta fall koma och i mycket sällsynta fall död.

Behandling

Framkallning av kräkningar eller ventrikelsköljning strax efter intaget kan vara till nytta, särskilt om det inte är säkert att patienten har tagit mer än tio gånger den dagliga dosen. Använd i sådant fall aktivt kol i kombination med ett laxerande medel för att behandla överdoseringen. När överdoseringens omfattning är känd kan dess effekter kvarstå under lång tid hos patienten. Forcerad diuresis eller hemodialys har begränsad nytta. Behandling av koma är främst symtomatisk och komplikationer såsom regressionsasfyxi genom bakåtgående av tungan eller aspiration av maginnehållet ska undvikas. Intravenös administrering av vätska är till hjälp för att undvika uttorkning. I de fall där behandling inkluderar andra lugnande medel med klobazam är det viktigt att stödja vitala funktioner, särskilt andning.

Flumazenil kan fungera som antidot.

Vid överdosering, ta hänsyn till andra läkemedel och substanser som kan ha intagits av patienten och anpassa behandlingen därefter. Liksom med andra bensodiazepiner kan överdosering av klobazam bli livshotande om läkemedlet intagits i kombination med andra CNS-depressiva medel (inklusive alkohol) (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Psykoletika, anxiolytika, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA09.

Klobazam är ett 1,5 bensodiazepin, som kännetecknas av både en anxiolytisk och antiepileptisk effekt. Bensodiazepinagonister förstärker de hämmande effekterna av neurotransmittorn gammaaminosmörtsyra (GABA) i nervsystemet genom att binda till specifika platser på GABAA-receptorn, nämligen BZ-receptorer (bensodiazepin-receptorer), även kända som omega-receptorer (ω). Bindning till dessa receptorer leder till att kloridkanalerna öppnas och det efterföljande utflödet av kloridjoner orsakar hyperpolarisering (vilket minskar cellmembranets excitabilitet).

Klobazams farmakodynamiska aktivitet liknar kvalitativt den hos andra substanser i denna klass:

- Muskelavslappande
- Anxiolytiska
- Sederande
- Hypnotiska
- Antiepileptiska
- Amnesiframkallande

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas klobazam absorberas snabbt och i hög grad. Maximala blodnivåer uppnås 0,5-4 timmar efter intag, oavsett vilken dos som administreras. Administrering av klobazam-tabletter med mat eller malda i äppelmos sänker absorptionshastigheten med cirka 1 timme, men påverkar inte den totala absorptionshastigheten. Klobazam kan tas oberoende av måltider när som helst på dagen.

Vid dosering av 10 mg klobazam två gånger dagligen uppnås steady state för serumkoncentrationen av oförändrat klobazam inom en vecka. Efter 28 dagar uppnås steady state för serumnivån av huvudmetaboliten som är ungefär åtta gånger högre än för oförändrat klobazam. Dessa data erhöles i monoterapi.

Efter en engångsdos på 20 mg klobazam observerades tydlig interindividuell variabilitet i maximala plasmakoncentrationer (222 till 709 ng/ml) efter 0,25 till 4 timmar.

Distribution

Klobazam är lipofilt och distribueras snabbt i hela kroppen. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var den skenbara distributionsvolymen vid steady-state cirka 102 l och är oberoende av koncentration inom hela det terapeutiska intervallet. Cirka 80-90 % av klobazam binds till plasmaprotein.

Vid administrering två gånger dagligen ackumuleras klobazam ungefär 2-3 gånger till steady state medan den aktiva metaboliten N-desmetylklobazam(N-CLB) ackumuleras ungefär 20-faldigt. Steady state-koncentrationer uppnås inom cirka 2 veckor.

Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras klobazam snabbt och i omfattande grad i levern.

Metabolisering av klobazam sker främst genom demetylering i levern till N-desmetylklobazam (N-CLB) och medieras via CYP3A4 och mindre utsträckning via CYP2C19. N-CLB är en aktiv metabolit och den huvudsakliga cirkulerande metaboliten i plasma hos människor.

N-CLB genomgår fortsatt metabolsim i levern till 4-hydroxy-N-desmetylklobazam, primärt medierad via CYP2C19.

Långsamma CYP2C19-metaboliserare uppvisar 5 gånger högre plasmakoncentration av N-CLB jämfört med normala metaboliserare.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden för ospjälkat klobazam efter oral administrering är cirka 18-30 timmar. Halveringstiden för huvudmetaboliten, N-desmetylklobazam, är cirka 50 timmar. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys beräknades halveringstiden för elimineringen av klobazam och N-CLB i plasma vara 36 timmar respektive 79 timmar. Clearance av klobazam sker främst genom metabolisering i levern med efterföljande renal eliminering. I en massbalansstudie återfanns cirka 80 % av den administrerade dosen i urin och cirka 11 % i feces. Mindre än 1 % av oförändrat klobazam och mindre än 10 % av oförändrad N-CLB utsöndras genom njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klobazam ökar den embryofetala dödligheten och fosterskelettmissbildningar hos råttor. Lägre fostervikt, ökade förekomst av fostermisbildningar och dödlighet observerades hos kaniner. Vid den lägsta effektiva dosen för utvecklingstoxicitet hos råttor och kaniner var plasmaexponeringen för klobazam och N-desmetylklobazam lägre än hos människan vid den högsta rekommenderade dosen på 80 mg/dag.

Oral administrering av klobazam till råttor under dräktighet och digivning resulterade i beteendeförändringar (lokomotorisk aktivitet) och minskad överlevnad hos avkomman. Den lägsta effektiva dosen för pre- och postnatal utveckling hos råttor var relaterad till exponering för klobazam och desmetylklobazam med plasmanivåer som var lägre än hos människan vid den högsta rekommenderade dosen på 80 mg/dag.

Fertilitetsforskning på han- och honråttor visade ingen effekt av klobazam på fertiliteten. Den högsta dosen var relaterad till plasmanivåerna av klobazam och desmetylklobazam som var lägre än hos människan vid den rekommenderade dosen på 80 mg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Majsstärkelse
Stärkelse, pregelatiniserad
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 572)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/aluminium
50 tabletter

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1A Farma A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61341

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-02-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-21