

 19. december 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Epaclob, oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

31893

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Epaclob

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Epaclob 1 mg/ml:

1 ml suspension indeholder 1 mg clobazam.

Epaclob 2 mg/ml:

1 ml suspension indeholder 2 mg clobazam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml suspension indeholder 250 mg sorbitol, 3,33 mg natrium, 2,06 mg natrium­methylhydroxy-benzoat, 0,224 mg natriumpropylhydroxy-benzoat, og 4,825 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral suspension

En råhvid viskøs suspension med hindbærduft.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clobazam kan anvendes som tillægsbehandling ved epilepsi hos voksne eller børn over 6 måneder, hvis standardbehandlingen med en eller flere antikonvulsiva ikke er lykkedes.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Den orale suspension er egnet til alle epilepsipatienter, hos hvem lægen vurderer, at en oral suspension er at foretrække frem for clobazamtabletter.

Hvis der kræves lave doser, er produktet med en styrke på 1 mg/ml bedst egnet. Hvis der kræves høje doser, har produktet med en styrke på 2 mg/ml den bedst egnede koncentration. Behandlingen bør i alle tilfælde indledes med den laveste effektive dosis med en gradvis øgning af dosis under nøje observation.

Behandling af epilepsi i forbindelse med en eller flere andre antikonvulsiva

**Voksne**

En startdosis på 5-15 mg/dag anbefales. Om nødvendigt kan dosis øges gradvist efter behov op til maksimalt 60 mg dagligt, indtil den krævede kliniske effekt er opnået, eller hvis der opstår bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosis kan opdeles i 1-3 doser, hvor den største dosisskal tages om aftenen. En enkelt dosis på op til 30 mg kan tages om aftenen.

**Pædiatrisk population**

Ved ordination til børn kan der forekomme øget respons og øget følsomhed over for bivirkninger. Disse patienter kræver derfor lavere startdoser med gradvis øgning under nøje observation. Lægemiddelkoncentrationer i plasma kan måles ved forværring af krampeanfald, status epilepticus, mistanke om manglende compliance eller mistanke om toksicitet.

*Pædiatrisk population i alderen 2-16 år:*

*Startdosis*:

Børn i alderen 2-5 år: 0,1 mg/kg/dag.

Børn ≥6 år: 5 mg/dag.

Dosis kan øges langsomt i trin a 0,1 til 0,2 mg/kg/dag med 7 dages interval, indtil den nødvendige kliniske effekt er opnået, eller der optræder bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Dosis kan fordeles på 2-3 doser om dagen eller som en enkeltdosis om aftenen. Den største dosis bør tages om aftenen.

*Vedligeholdelsesdosis*: Normalt 0,3 til 1 mg/kg/dag. Den daglige dosis kan fordeles på 2-3 doser eller tages som en enkeltdosis om aftenen. Den største dosis bør tages om aftenen.

*Pædiatrisk population i alderen 6 måneder til 2 år:*

Brug af Epaclob til børn fra 6 måneder til 2 år skal tage højde for de potentielle kliniske fordele og risici.

Der er begrænsede data om brugen af Epaclob til børn under 2 år, og det bør kun anvendes under opsyn af en børnelæge med erfaring i behandlingen af svære epileptiske syndromer hos børn og skal igangsættes, mens patienten er indlagt på hospitalet. Brug 0,1 mg/kg/dag, og titrér meget langsomt op (øg ikke oftere end hver 5. dag) for at opnå den nødvendige kliniske effekt, i opdelte doser to gange dagligt.

Den maksimale daglige dosis er 60 mg pr. dag for børn >6 år og 30 mg pr. dag for børn i en lavere aldersgruppe (6 måneder til 5 år).

**Ældre**

Hos ældre patienter i alderen >65 år kan der forekomme øget respons og øget følsomhed over for bivirkninger, så disse patienter kræver lave startdoser med gradvis øgning under nøje observation, indtil den nødvendige kliniske effekt er nået, eller der opstår bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Den daglige dosis kan fordeles på flere doser eller tages som en enkeltdosis til natten.

**Lever- og nyresvigt**

Epaclob kan anvendes til patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion uden nogen dosisjustering. Lægemidlet anbefales ikke til brug hos patienter med alvorligt nyresvigt.

Der er ingen erfaring med behandling med clobazam til patienter med let og moderat nedsat leverfunktion. Lægemidlet må ikke anvendes til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

Behandling af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion kræver lave startdoser og gradvis øgning af dosis under nøje observation (se pkt. 4.4 og 4.8). Ved langvarig behandling bør lever- og nyrefunktionen kontrolleres regelmæssigt.

**Varighed**

Patientens tilstand bør i de første 4 uger af behandlingen løbende vurderes med henblik på eventuelle tegn og symptomer på bivirkninger (se pkt. 4.4 og 4.8). Derefter vil regelmæssig vurdering hver 4. uge afgøre behovet for fortsat behandling. Hvis der opstår farmakologisk toleranse, kan det være hensigtsmæssigt at afbryde behandlingen og derefter genoptage behandlingen med en lavere dosis. Hvis dosis fordeles på flere doser i løbet af dagen, skal den højeste dosis tages til natten. Doser op til 30 mg clobazam kan også administreres som en enkeltdosis til natten.

Ved afslutning af behandlingen anbefales det at reducere dosis gradvist for at undgå seponerings- eller tilbagefaldsfænomener.

Administration

Kun til oral anvendelse.

Lægemidlet kan administreres med eller uden mad.

Dette præparat kan bundfælde under opbevaring. Flasken skal omrystes grundigt inden brug.

**4.3 Kontraindikationer**

Epaclob må ikke anvendes:

* Til patienter med overfølsomhed over for benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne i Epaclob.
* Til patienter med stof- eller alkoholmisbrug i anamnesen (øget risiko for udvikling af afhængighed).
* Til patienter med myasthenia gravis (risiko for forværring af muskelsvaghed).
* Til patienter med svær respirationsinsufficiens (risiko for forværring).
* Til patienter med søvnapnøsyndrom (risiko for forværring).
* Til patienter med svært nedsat leverfunktion (risiko for at forårsage encefalopati).
* Til ammende kvinder.
* Ved akut beruselse med alkohol og CNS-aktive stoffer.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Skift mellem formuleringer**

**Ved indtagelse af Epaclob suspension opnås der højere maksimale plasmaniveauer af clobazam end ved brug af samme dosis som i tabletform. Dette kan føre til en øget risiko for respirationsdepression og sedation, som kan være mest markant, når der skiftes fra tabletter til dette lægemiddel. Derfor skal der udvises forsigtighed, når der skiftes mellem clobazam-formuleringer, da doserne ikke er ækvivalente.**

**Ligesom med andre antiepileptiske lægemidler kan nogle patienter opleve en øgning af anfaldsfrekvensen eller en forekomst af nye typer anfald ved brug af clobazam. Disse fænomener kan være en konsekvens af en overdosis, et fald i plasmakoncentration i antiepileptika, som anvendes samtidig, en udvikling i sygdommen eller en paradoksal effekt.**

Pædiatrisk population:

Benzodiazepiner må ikke gives til børn uden nøje afvejning af behovet for deres anvendelse. Epaclob bør kun anvendes til børn fra 6 måneder til 2 år i ekstraordinære situationer, hvor epilepsi er en klar indikation.

*Alkohol*

Det anbefales, at patienter afstår fra at drikke alkohol under behandling med clobazam (øget risiko for sedation og andre bivirkninger) (se pkt. 4.5).

*Amnesi*

Benzodiazepiner kan forårsage anterograd amnesi, hvis de anvendes i det normale dosisinterval, men især ved høje doser. I tilfælde af tab eller dødsfald kan psykologisk tilpasning hæmmes af benzodiazepiner.

*Muskelsvaghed*

Clobazam kan forårsage muskelsvaghed. Særlig opmærksomhed er nødvendig, hvis clobazam anvendes til patienter med allerede eksisterende muskelsvaghed, spinal eller cerebellar ataksi. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis. Clobazam er kontraindiceret hos patienter med myasthenia gravis eller søvnapnøsyndrom.

*Afhængighed*

Brugen af benzodiazepiner - inklusive clobazam - kan føre til udvikling af fysisk og psykologisk afhængighed af disse præparater. Risikoen for afhængighed øges i takt med dosis og behandlingsvarighed; risikoen er også større hos patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen. Derfor bør behandlingstiden være så kort som mulig (se pkt. 4.2).

Forskellige faktorer synes at øge risikoen for afhængighed:

* Behandlingens varighed
* Dosis
* Afhængighed af andre stoffer, inklusive alkohol, i anamnesen

Når brugen af benzodiazepiner ophører, især hvis det sker pludseligt, kan der opstå seponeringssyndrom eller abstinenssyndrom:

Seponeringssyndrom associeret med oprindelig clobazambehandling, som fører til akut tilbagevenden af symptomer (f.eks. agitation, anfald). Dette kan være ledsaget af andre reaktioner inklusive humørsvingninger, angst eller søvnforstyrrelser og rastløshed.

Hvis der først er udviklet fysisk afhængighed, vil brat ophør af behandlingen blive ledsaget af abstinenssymptomer (eller rebound-fænomener). Rebound-fænomener er kendetegnet ved et tilbagefald med en forstærkning af de symptomer, som oprindeligt førte til behandling med clobazam. Dette kan være ledsaget af andre reaktioner inklusive hovedpine, søvnforstyrrelser, øget drømmeaktivitet, ekstrem angst, spænding, rastløshed, konfusion og pirrelighed, derealisation, depersonalisation, hallucinationer og symptomatiske psykoser (f.eks. "abstinensdelirium"), prikkende følelsesløshed i lemmer, muskelsmerter, tremor, transpiration, kvalme, hyperakusi, følsomhed over for lys, lyd og fysisk kontakt samt epileptiske anfald.

Der kan også forekomme et abstinenssyndrom, hvis der pludseligt skiftes fra en benzodiazepin med lang virkningsvarighed (f.eks. clobazam) til en med en kort virkningsvarighed.

*Respirationsdepression*

Respirationsfunktionen bør overvåges hos patienter med kronisk eller akut svær respirationsinsufficiens, og det kan være nødvendigt at reducere dosis af clobazam. Clobazam er kontraindiceret til patienter med svær respirationsinsufficiens (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyre- og leverfunktion*

Hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er responsen på clobazam og følsomheden over for bivirkninger øget, og det kan være nødvendigt at nedsætte dosis. Ved langvarig behandling skal nyre- og leverfunktionen kontrolleres regelmæssigt (se pkt. 4.3).

*Ældre*

Benzodiazepiner bør anvendes med forsigtighed hos ældre, da risikoen for sedation og/eller muskelafslapning kan øge risikoen for fald, som kan få alvorlige konsekvenser hos denne population.

*Alvorlige hudreaktioner*

Der er rapporteret alvorlige hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) i forbindelse med clobazam hos både børn og voksne i perioden efter markedsføring af produktet. Størstedelen af de rapporterede tilfælde omfattede samtidig anvendelse af andre lægemidler, inklusive antiepilektika, som er forbundet med alvorlige hudreaktioner.

SJS/TEN kan være forbundet med dødelig udgang. Patienter bør overvåges nøje for tegn eller symptomer på SJS/TEN, især i løbet af de første 8 uger af behandlingen. Clobazam bør seponeres omgående ved mistanke om SJS/TEN. Ved tegn eller symptomer, der tyder på SJS/TEN, bør brugen af dette lægemiddel ikke genoptages, og andre behandlings­muligheder bør overvejes (se pkt. 4.8).

*Depression og personlighedsforstyrrelser*

Tab af hæmninger kan manifesteres på forskellige måder. Selvmord kan fremskyndes hos patienter, som er deprimerede, og aggressiv adfærd overfor sig selv og andre kan fremmes. Der bør derfor udvises ekstrem forsigtighed ved ordinering af benzodiazepiner til patienter med personlighedsforstyrrelser.

*Selvmordstanker og -adfærd*

Selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter, som er behandlet med antiepileptiske lægemidler ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede studier af antiepileptiske lægemidler har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismerne bag denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko med clobazam.

Patienterne bør derfor overvåges med henblik på tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og patienternes plejepersoner) bør rådes til at søge lægehjælp, hvis der skulle opstå tegn på selvmordstanker eller -adfærd.

*Psykiatriske og paradoksale reaktioner*

Reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, vrangforestillinger, raseri, mareridt, hallucinationer, psykoser, uhensigtsmæssig adfærd og andre adfærdsrelaterede bivirkninger er kendte ved anvendelse af benzodiazepiner (se pkt. 4.8). Skulle dette forekomme, skal anvendelsen af lægemidlet seponeres.

Disse reaktioner er mere almindelige hos børn og ældre patienter.

*Personer med ringe CYP2C19-metabolisme*

Hos personer med ringe CYP2C19-metabolisme var niveauerne af N-desmethylclobazam 9 gange højere i plasma og 2 til 3 gange højere i urin end hos personer med hurtig CYP2C19-metabolisme. Da dette kan føre til øgede bivirkninger, kan det være nødvendigt at justere dosis af clobazam (f.eks. lav startdosis med forsigtig dosistitrering (se pkt. 5.2).

*Tolerance ved epilepsi*

Ved behandlingen af epilepsi med benzodiazepiner - inklusive clobazam - er det nødvendigt at overveje muligheden for en reduktion af den antikonvulsive effekt (toleransudvikling) i løbet af behandlingen.

*Samtidig brug af opioider og benzodiazepiner*

Samtidig brug af clobazam og opioider kan medføre sedation, respirationsdepression, koma og død. Derfor bør samtidig ordination af benzodiazepiner såsom clobazam med opioider forbeholdes patienter, for hvem der ikke er andre behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere clobazam samtidig med opioider, bør der anvendes den laveste effektive dosis, og varigheden af behandlingen bør være så kort som mulig (se pkt. 4.2).

Patienterne skal følges tæt for at holde øje med tegn og symptomer på respirations­depression og sedation. I denne sammenhæng anbefales det på det kraftigste at informere patienter og eventuelle plejepersoner om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Hjælpestoffer i formuleringen*

Sorbitol: Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug, hvis indgivet samtidig.

Natriummethylhydroxy-benzoat (E219) og natriumpropylhydroxy-benzoat, (E217): Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Natrium: Dette lægemiddel indeholder 3,33 mg/ml natrium pr. ml oral suspension, svarende til svarende til 10 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Propylenglycol: Dette lægemiddel indeholder 4,825 mg propylenglycol i hver ml suspension. Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

**Farmakodynamisk interaktion:**

Lægemidler med hæmmende virkning på centralnervesystemet

Især når clobazam administreres i højere doser, kan der forekomme en forstærkning af den hæmmende virkning på centralnervesystemet i de tilfælde, hvor der samtidig bruges antipsykotika (neuroleptika), hypnotika, angstdæmpende/beroligende midler, antidepressive midler, narkotiske analgetika, antikonvulsive midler, anæstetika og sederende antihistaminer. Særlig forsigtighed er også nødvendig, hvis clobazam administreres i tilfælde med forgiftning med sådanne stoffer eller med litium.

*Narkotiske analgetika*

Hvis clobazam anvendes samtidig med narkotiske analgetika, kan eventuel eufori blive forstærket. Dette kan resultere i øget psykisk afhængighed.

*Opioider*

Samtidig brug af benzodiazepiner såsom clobazam med opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og dødsfald på grund af den additive CNS-hæmmende effekt. Dosis og varighed af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

*Muskelafslappende midler*

Effekten af muskelafslappende midler, analgetika og dinitrogenoxid kan blive forstærket.

**Farmakokinetisk interaktion:**

*Alkohol*

Samtidig indtagelse af alkohol kan øge biotilgængeligheden af clobazam med 50 % (se pkt. 5.2) og dermed øge virkningen af clobazam (f.eks. sedation) (se pkt. 4.5). Dette påvirker også evnen til at føre et motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.7).

*Antikonvulsiva*

Tilføjelse af clobazam til eksisterende medicinering med antikonvulsiva (f.eks. phenytoin, valproinsyre) kan forårsage en forandring i plasmaniveauerne af disse lægemidler. Dosis af clobazam bør fastlægges gennem overvågning af EEG og kontrol af plasmaniveauerne af de andre lægemidler.

*CYP2C219-hæmmere*

Stærke og moderate hæmmere af CYP2C19 kan resultere i op til 5 gange øget eksponering af N-desmethylclobazam (N-CLB), den aktive metabolit i clobazam. Dette kan øge risikoen for dosisrelaterede bivirkninger. Dosisjustering af clobazam kan være nødvendig ved samtidig administration med stærke (f.eks. fluconazol, fluvoxamin, ticlopidin) eller moderate (f.eks. omeprazol) CYP2C19-hæmmere (se pkt. 5.2).

*CYP2D6-substrater*

Clobazam er en svag CYP2D6-hæmmer. Clobazam øgede AUC og Cmax i dextromethorphan med henholdsvis 90 % og 59 %, hvilket afspejler dets hæmning af CYP2D6 in vivo. Dosisjustering af lægemidler, som metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. dextromethorphan, pimozid, nebivolol) kan være nødvendig.

*CYP3A4-substrater*

Clobazam reducerede AUC og Cmax i midazolam med henholdsvis 27 % og 24 % og øgede AUC og Cmax af metabolitten 1-hydroxymidazolam med henholdsvis 4 og 2 gange. Dosisjustering af lægemidler, som primært metaboliseres af CYP3A4 (midazolam) er generelt ikke nødvendig ved samtidig anvendelse med clobazam.

*CYP3A4-hæmmer*

Samtidig administration af 400 mg ketoconazol (CYP3A4-hæmmer) øgede clobazam-AUC med 54 % uden nogen effekt på Cmax. Disse forandringer anses ikke for at være klinisk relevante. Dosisjustering af clobazam er ikke nødvendig ved administration med CYP3A4-hæmmer (f.eks. ketoconazol).

*Cannabidiol*

Der er en bidirektionel farmakokinetisk interaktion mellem cannabidiol og clobazam, som fører til øgede cirkulerende niveauer af deres respektive aktive metabolitter, 7-OH-CBD (omtrent 1,5 gange) og N-CLB (omtrent 3 gange). En justering af dosis af cannabidiol eller clobazam kan derfor være påkrævet.

*Stiripentol*

Stiripentol øger plasmaniveauerne af clobazam og dets aktive metabolit N-desmethyl­clobazam ved hæmning af CYP3A og CYP2C19. Blodniveauerne bør overvåges før stiripentol opstartes, og derefter når en ny steady-state-koncentration er nået, dvs. omtrent efter 2 uger. Klinisk monitorering anbefales, og dosisjustering kan være nødvendig.

Phenytoin og carbamazepin kan forårsage en øget metabolisk omdannelse af clobazam til den aktive metabolit N-desmethylclobazam.

*Hormonelle svangerskabsforebyggende midler*

Clobazam er en svag CYP3A4-inducer. Da nogle svangerskabsforebyggende midler metaboliseres via CYP3A4, kan deres effektivitet forringes, når de gives sammen med clobazam. Det anbefales at bruge yderligere ikke-hormonelle former for svangerskabsforebyggende midler ved anvendelse af clobazam.

En populationsfarmakokinesisk analyse viste, at clobazam ikke påvirkede eksponeringen af hverken valproinsyre (et CYP2C9/2C19-substrat) eller lamotrigin (et UGT-substrat).

**4.6 Graviditet og amning**

**Graviditet**

En stor mængde data fra kohortestudier har ikke påvist evidens for forekomst af større misdannelser efter eksponering for benzodiazepiner i graviditetens første trimester, selvom forekomsten af læbe-ganespalte er rapporteret i visse casekontrolstudier.

Clobazam anbefales ikke under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender svangerskabsforebyggende midler.

Clobazam passerer gennem placenta. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Kvinder i den fertile alder skal informeres om risici og fordele ved anvendelse af clobazam under graviditet.

Kvinder i den fertile alder skal informeres om at kontakte deres læge vedrørende seponering af lægemidlet, hvis de er gravide eller ønsker at blive gravide. Ved fortsættelse af behandling med clobazam bør lægemidlet anvendes med den laveste effektive dosis.

Der er beskrevet tilfælde af reduceret føtal bevægelse og variabilitet i fostrets hjertefrekvens efter administration af benzodiazepiner i graviditetens andet og/eller tredje trimester.

Hvis clobazam administreres i graviditetens sene fase eller under fødslen, kan det forventes at påvirke den nyfødte med f.eks. respirationsdepression (herunder åndedrætsbesvær og apnø), tegn på sedation, hypotermi, hypotoni og ammevanskeligheder (”floppy infant-syndrom”).

Desuden kan børn, som er født af mødre, der har taget benzodiazepiner i længerevarende perioder i graviditetens senere faser, have udviklet fysisk afhængighed og kan have risiko for at udvikle et abstinenssyndrom i perioden efter fødslen. Passende overvågning af den nyfødte i perioden efter fødslen anbefales.

**Amning**

Clobazam udskilles i human tmælk, og på grund af clobazams lange halveringstid og dets primære metabolit desmethylclobazam er der risiko for akkumulering. Derfor må clobazam ikke gives til ammende mødre (se pkt. 4.3).

**Fertilitet**

Der er ikke observeret effekt på fertiliteten hos dyr (se pkt. 5.3). Der er ingen tilgængelige data vedrørende effekten af clobazam på fertilitet hos mennesker.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning

Clobazam påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Sedation, amnesi, nedsat koncentration og nedsat muskelfunktion kan have en negativ virkning på evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner. Det frarådes at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, som kræver særlig opmærksomhed eller koncentration, før det er blevet bekræftet, at evnen til at udføre disse aktiviteter ikke påvirkes.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger angives på følgende måde:

Meget almindelig (>1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |
| --- |
| **Metabolisme og ernæring** |
| *Almindelig:* | * Nedsat appetit
 |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| *Almindelig:* | * Irritabilitet
* Aggression
* Rastløshed
* Depression (præ-eksisterende depression kan dukke op)
* Lægemiddeltolerance1
* Agitation
 |
| *Ikke almindelig:* | * Unormal adfærd
* Forvirring
* Angst
* Vrangforestillinger
* Mareridt
* Tab af libido2,3
 |
| *Ikke kendt:* | * Afhængighed1
* Initial søvnløshed
* Vrede
* Hallucinationer
* Psykotisk forstyrrelse
* Dårlig søvnkvalitet
* Selvmordstanker
* Seponering af behandlingen kan medføre abstinens- eller reboundfænomener (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om misbrug af benzodiazepiner.
 |
| **Nervesystemet** |
| *Meget almindelig:* | * Døsighed4
 |
| *Almindelig:* | * Sedation
* Svimmelhed
* Opmærksomhedsforstyrrelser
* Langsom tale/dysartri/taleforstyrrelser2,3
* Hovedpine
* Tremor
* Ataksi
 |
| *Ikke almindelig:* | * Mangel på følelser
* Amnesi (kan være forbundet med unormal adfærd)
* Hukommelsessvækkelse
* Anterograd amnesi5
 |
| *Ikke kendt:* | * Kognitiv forstyrrelse
* Ændret bevidsthedstilstand6
* Nystagmus2
* Usikker gang2,3
 |
| **Øjne** |
| *Ikke almindelig:* | * Diplopi2,3
 |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| *Ikke kendt:* | * Respirationsdepression, åndedrætssvigt især hos patienter med eksisterende kompromitteret åndedrætsfunktion, f.eks. hos patienter med bronkial***astma eller hjerneskade*** (se pkt. 4.3 og 4.4)
 |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| *Almindelig:* | * Mundtørhed
* Forstoppelse
* Kvalme
 |
| **Hud og subkutane væv** |
| *Ikke almindelig:* | * Hududslæt
 |
| *Ikke kendt:* | * Lysoverfølsomhedsreaktion
* Urticaria
* Stevens-Johnsons syndrom
* Toksisk epidermal nekrolyse (herunder visse tilfælde med dødelig udgang)
 |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| *Ikke kendt:* | * Muskelspasmer
* Muskelsvaghed
 |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| *Meget almindelig:* | * Træthed4
 |
| *Ikke kendt:* | * Langsom respons på stimuli
* Hypotermi
 |
| *Ikke almindelig:* | * Vægtforøgelse2,3
 |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| *Ikke almindelig:* | * Fald
 |

1. især efter længerevarende brug (se pkt. 4.4)

2. især ved høje doser eller ved længerevarende behandling

3. er reversibel

4. især ved behandlingsstart og ved brug af højere doser

5. i det normale dosisinterval, men især ved højere dosisniveauer

6. især hos ældre patienter. Kan være kombineret med respiratoriske forstyrrelser

Som med andre benzodiazepiner skal den terapeutiske fordel sammenholdes med risikoen for tilvænning og afhængighed ved langvarig brug.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering af benzodiazepiner manifesteres normalt som CNS-depression af forskellig grad spændende fra døsighed til koma. I milde tilfælde inkluderer symptomerne døsighed, mental forvirring og letargi. I mere alvorlige tilfælde kan symptomerne omfatte ataksi, hypotoni, hypotension, respirationsdepression, sjældent koma og meget sjældent dødsfald. Som med andre benzodiazepiner er overdosering ikke livstruende, medmindre de kombineres med andre CNS-depressiva (inklusive alkohol).

Ved behandling af overdosering anbefales det at tage en eventuel påvirkning fra flere midler i betragtning.

Intravenøs administration af væske og generelt støttende forholdsregler kan anvendes som et supplement til overvågning af bevidsthed, respiration, hjertefrekvens og blodtryk. Der bør gives aktivt kul for at reducere absorptionen.

Der bør være udstyr tilgængeligt til behandling af komplikationer som f.eks. luftvejsobstruktion eller åndedrætsbesvær.

Hypotension kan behandles med plasmasubstitut og med sympatomimetika ved behov.

Sekundær eliminering af clobazam (gennem forceret diurese eller hæmodialyse) er ineffektiv.

Anvendelse af flumazenil som benzodiazepinantagonist bør overvejes.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 BA 09. Benzodiazepinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Clobazam er et 1,5-benzodiazepin, og den farmakodynamiske aktivitet ligner kvalitativt den for andre præparater i denne klasse:

* Muskelafslappende
* Angstdæmpende
* Sedativ
* Hypnotisk
* Antikonvulsiv
* Amnestisk

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Absorption**

Efter administration af Epaclob absorberes clobazam hurtigt og omfattende. Tid til maksimale plasmakoncentrationer (Tmax) opnås i gennemsnit (median) efter 0,67 timer *(*fra 0,667 timer til 1,667 timer). Absorption af clobazam er praktisk talt fuldstændig efter oral administration.

Det maksimale plasmaniveau for clobazam efter oral administration af Epaclob 2 mg/ml var højere end det, som blev observeret efter administration af en referencetablet på 10 mg som enkeltdosis i et randomiseret, crossover bioækvivalensstudie (gennemsnitlig Cmax henholdsvis 267,5 ± 64,5 ng/ml og 220,4 ± 49,9 ng/ml).

Samtidigt indtag af alkohol kan øge clobazams biotilgængelighed med 50 %.

**Fordeling**

Efter en enkeltdosis på 20 mg clobazam observeredes betydelig interindividuel variation i maksimale plasmakoncentrationer (222-709 ng/ml) efter 0,25 til 4 timer. Clobazam er lipofilt og distribueres hurtigt gennem kroppen. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var det tilsyneladende distributionsvolumen ved steady state ca. 102 liter og er koncentrationsuafhængig ved det terapeutiske interval. Ca. 80-90 % af clobazam er bundet til plasmaprotein.

Clobazam akkumuleres omtrent 2-3 gange inden steady state, mens den aktive metabolit N-desmethylclobazam (N-CLB) akkumuleres omtrent 20 gange efter administration af clobazam to gange dagligt. Steady state-koncentrationer opnås inden for ca. 2 uger

**Biotransformation**

Clobazam metaboliseres hurtigt og omfattende i leveren. Metabolismen af clobazam sker primært ved hepatisk demethylering til N-desmethylclobazam (N-CLB), medieret af CYP3A4 og i mindre grad af CYP2C19 og CYP2B6. N-CLB er en aktiv metabolit og den primære cirkulerende metabolit, som findes i plasma hos mennesker. N-CLB gennemgår yderligere biotransformation i leveren for at danne 4-hydroxy-N-desmethylclobazam, primært medieret af CYP2C19. Personer med ringe CYP2C19-metabolisme har 5 gange højere plasmakoncentration af N-CLB sammenlignet med personer med omfattende metabolisme.

Clobazam er en svag CYP2D6-hæmmer. Samtidig administration med dextromethorphan førte til en stigning på 90 % i AUC og 59 % i Cmax-værdier for dextromethorphan. Samtidig administration af 400 mg ketoconazol (CYP3A4-hæmmer) øgede AUC i clobazam med 54 % uden nogen effekt på Cmax.

Clobazam reducerede AUC og Cmax af midazolam med henholdsvis 27 % og 24 % og øgede AUC og Cmax af metabolitten 1-hydroxymidazolam med henholdsvis 4 og 2 gange. Dette induktionsniveau kræver ikke dosisjustering af lægemidler, som primært metaboliseres af CYP3A4 ved anvendelse sammen med clobazam.

**Elimination**

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse, skønnes halveringstiderne for elimination af plasma for clobazam og N-CLB til at være henholdsvis 36 timer og 79 timer. Clobazam elimineres hovedsageligt ved metabolisme i leveren med efterfølgende renal elimination.

I en massebalancestudie blev omtrent 80 % af den administrerede dosis genfundet i urinen og omtrent 11 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet clobazam og mindre end 10 % uomdannet N-CLB udskilles via nyrerne.

**Risikogrupper – Amning**

Clobazam passerer placentabarrieren og findes i human brystmælk. Farmakologisk aktive koncentrationer kan udvindes fra både fosterblod og brystmælk.

**Ældre**

Ældre personer har ofte lavere clearance efter oral administration. Den terminale halveringstid er forlænget, og distributionsvolumen er øget. Dette kan forårsage større akkumulering af clobazam efter multipel administration end hos yngre personer. Alder ser også ud til at påvirke clearance og akkumulering af den aktive metabolit hos ældre patienter.

**Nedsat leverfunktion**

Hos patienter med alvorlig leversygdom øges distributionsvoluminet af clobazam, og den terminale halveringstid forlænges.

**Nedsat nyrefunktion**

Hos patienter med nedsat nyrefunktion reduceres clobazamkoncentrationen i plasma sandsynligvis på grund af nedsat absorption af lægemidlet. Den terminale halveringstid er i det store og hele ikke afhængig af nyrefunktionen.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

*Kronisk toksicitet*

Der er udført rottestudier i op til 18 måneder med daglige doser på op til 1.000 mg/kg kropsvægt. I dosisintervallet 12-1000 mg/kg kropsvægt opstod en dosisafhængig reduktion i spontan aktivitet, og i den højeste dosisgruppe blev der observeret en mindre vægtøgning samt respirationsdepression og hypotermi.

Der er udført studier med hunde i perioder op til 12 måneder. Ved en daglig dosis på 2,5-80 mg/kg kropsvægt blev der initialt observeret dosisafhængig sedation, døsighed, ataksi og mild tremor. Senere var disse symptomer næsten forsvundet.

Hos aber blev der observeret lignende dosisafhængige reaktioner i studier på op til 12 måneder med daglige doser på 2,5-20 mg/kg kropsvægt.

*Mutagenicitet*

Der er ikke påvist genotoksiske eller mutagene effekter af clobazam.

*Karcinogenicitet*

I et karcinogenicitetsstudie blev der observeret en signifikant øgning i forekomsten af skjoldbruskkirtelcelleadenom hos rotter i den højeste doseringsgruppe (100 mg/kg kropsvægt).

I lighed med andre benzodiazepiner aktiverer clobazam skjoldbruskkirtlen hos rotter. Disse forandringer er ikke observeret i studier med andre arter.

*Teratogenicitet*

Studier med mus, rotter og thalidomid-følsomme kaniner med daglige doser op til 100 mg/kg kropsvægt viste ingen tegn på teratogene effekter.

I et andet studie, hvor clobazam (150, 450 eller 750 mg/kg/dag) blev administreret oralt til drægtige rotter under hele organogenesen, var den embryoføtale dødelighed og forekomsten af føtale skeletvariationer øget ved alle doser. Effekten på udviklingstoksicitet hos rotter ved lav dosis (150 mg/kg/dag) var forbundet med lavere plasmaeksponering (AUC) for clobazam og desmethylclobazam end hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis på 80 mg/dag.

Oral administration af clobazam (10, 30, eller 75 mg/kg/dag) til drægtige kaniner under hele organogenesen resulterede i reduceret fostervægt og øget forekomst af fostermisdannelser (viscerale og skeletale) ved mellemstore og høje doser, og til øget embryo-føtal mortalitet ved høje doser. Forekomsten af fostervariationer var øget ved alle doser. Den største testede dosis var associeret med svær maternel toksicitet (mortalitet). NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect Level) for embryo-føtal toksicitet hos kaniner (10 mg/kg/dag) var forbundet med lavere plasmaeksponering for clobazam og N-desmethyl­clobazam end hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis på 80 mg/dag.

Derudover resulterede oral administration af clobazam (50, 350, eller 750 mg / kg / dag) til rotter under hele drægtigheden og under laktation i øget embryo-føtal mortalitet ved den høje dosis, reduceret overlevelse hos afkommet ved mellemhøje og høje doser samt ændringer i afkommets adfærd (bevægelsesaktivitet) ved alle doser. Effekten på præ- og postnatal udvikling hos rotter ved lav dosis (50 mg/kg/dag) var forbundet med lavere plasmaeksponering for clobazam og N-desmethylclobazam end hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 80 mg/dag.

*Fertilitet*

I fertilitetsstudier på mus med daglige doser på 200 mg/kg kropsvægt og på rotter med daglige doser på 85 mg/kg kropsvægt, blev der ikke observeret nogen effekt på fertilitet og drægtighed.

I et andet fertilitetsstudie, hvor clobazam (50, 350, eller 750 mg/kg/dag) blev administreret oralt til han- og hunrotter inden og under parring og fortsat til hunner indtil drægtighedsdag 6, var NOAEL for fertilitet og tidlig fosterudvikling hos rotter 750 mg/kg/dag, og var associeret med lavere plasmaeksponering (AUC) for clobazam og dets vigtigste aktive metabolit, N-desmethylclobazam, end hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 80 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Sorbitol (E420)

Xanthangummi (E415)

Acesulfamkalium (E950)

Hindbæraroma (indeholder propylenglycol)

Natriumpropylhydroxy-benzoat (E217)

Natriummethylhydroxy-benzoat (E219)

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Renset vand

**6.2 Uforligeligheder**

Ingen

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

Efter første åbning: 28 dage

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Ravfarvede glasflasker forseglede med anbruds- og børnesikrede skruelåg i HDPE-plast.

Flasken er pakket i en papæske, som indeholder en 5 ml sprøjte i polypropylen med adapter og et 30 ml doseringsbæger i polypropylen samt indlægsseddel for både Epaclob 1 mg/ml og 2 mg/ml oral suspension.

Flasken har en ekstra 1 ml sprøjte til en styrke på 1 mg/ml. 1 ml sprøjten leveres med pakkestørrelserne 100 ml og 150 ml og er beregnet til patienter, som har brug for små doser på mindre end 1 ml.

5 ml sprøjten kan bruges til alle voluminer mellem 0,5 ml og 5 ml. 1 ml sprøjten kan bruges til alle voluminer mellem 0,1 ml og 1 ml. 30 ml doseringsbægeret kan bruges til alle voluminer mellem 5 ml og 30 ml. 30 ml doseringsbægeret kan kun bruges til dosering i trin a 5 ml. Til voluminer, som ikke er i trin a 5 ml, bør der anvendes en kombination af enheder for at opnå korrekt dosering.



På 1 ml sprøjten svarer hvert nummereret trin på 0,1 ml til 0,1 mg Epaclob 1 mg/ml oral suspension. Mellemtrinnene er 0,05 ml svarende til 0,05 mg af 1 mg/ml oral suspension. De mindste trin er 0,01 ml svarende til 0,01 mg af 1 mg/ml oral suspension.



5 ml sprøjten - hvert nummereret trin er 1 ml.

* For 1 mg/ml oral suspension svarer hvert nummereret trin til 1 mg Epaclob. De mindre trin er 0,2 ml eller 0,2 mg Epaclob 1 mg/ml oral suspension.
* For 2 mg/ml oral suspension svarer hvert nummereret trin til 2 mg Epaclob. De mindre trin er 0,4 mg Epaclob 2 mg/ml oral suspension



30 ml doseringsbægeret - hvert nummereret trin er 5 ml.

* For 1 mg/ml oral suspension svarer hvert trin til 5 mg Epaclob.
* For 2 mg/ml oral suspension svarer hvert trin til 10 mg Epaclob.

Pakningsstørrelser: 100 ml, 150 ml og 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Dette produkt kan bundfælde under opbevaringen. Ryst flasken grundigt bør brug.

Æsken med dette lægemiddel, indeholder en 5 ml doseringssprøjte, en doseringsadapter og et 30 ml doseringsbæger.

For clobazam 1 mg/ml oral suspension er der kun vedlagt en 1 ml sprøjte i 100 ml og 150 ml pakningsstørrelsen.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ethypharm

194 Bureaux de la Colline

Batiment D

92 213 Saint-Cloud Cedex

Frankrig

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

1 mg/ml: 63777

2 mg/ml: 63778

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. marts 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

19. december 2022