

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Frisium 10 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klobatsaami 10 mg

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 72,3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Valkoinen pyöreä tabletti, halkaisija 7 mm, kaksoiskupera, toisella puolella on Hoechstin logo ja toisella puolella jakoura ja tuotekoodi. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin 5 mg:n annoksiin.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Lisälääkityksenä potilaille, joilla epilepsia ei ole riittävästi stabiloitunut muulla antikonvulsiivisella lääkehoidolla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Annostus ja hoidon kesto tulee sovittaa indikaation, tilan vaikeusasteen ja yksilöllisen vasteen mukaan. Mahdolliseen valppauden ja reaktioajan häiriintymiseen tulee kiinnittää riittävästi huomiota. Annostus on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Jos annos jaetaan osiin, suositellaan, että suurempi osa siitä otetaan illalla. Klobatsaamin 30 mg:n annoksiin asti annokset voidaan ottaa myös kerta-annoksena iltaisin.

Hoidon kesto: Potilas tulee arvioida uudelleen viimeistään 4 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen säännöllisesti hoidon jatkamisen tarpeen arvioimiseksi.

Hoidon keskeyttäminen: hoidon päättyessä suositellaan, ettei klobatsaamin käyttöä lopeteta äkillisesti, vaan annosta pienennetään asteittain, myös silloin, kun hoitovaste on ollut huono; muussa tapauksessa kouristusherkkyyseriski ja muiden lääkityksen lopettamiseen liittyvien oireiden ilmenemisen riski suurenevät.

## *Epilepsian hoito lisälääkityksenä yhden tai useamman antikonvulsantin kanssa*

### *Pediatriset potilaat*

6 vuotta täyttäneet lapset: Suositeltu aloitusannos on 5 mg vuorokaudessa. Ylläpitoannos 0,3–1 mg/kg/vrk on yleensä riittävä (ks. myös kohta 4.3).

Annossuosituksia ei voida antaa alle 6-vuotiaille lapsille, koska lääkekuoto ei sovi turvalliseen ja tarkkaan annosteluun tälle potilasryhmälle.

Lapset voivat olla alttiimpia haittavaikutuksille ja annoksen suurentaminen asteittain tarkassa seurannassa saattaa olla tarpeen; lapsille ei saa antaa bentsodiatsepiineja ilman tarkkaa harkintaa niiden tarpeellisuudesta (ks. kohta 4.3).

### *Aikuiset*

Suositellaan hoidon aloittamista pienillä annoksilla (5–15 mg vuorokaudessa), ja tarvittaessa lisäämään sitä asteittain maksimaaliseen päiväannokseen 80 mg. Myös pysyvä annostus esim. 20 mg päivässä ja intermittoiva hoito (Frisium-tablettien anto keskeytetään ja myöhemmin hoito aloitetaan uudelleen) ovat osoittautuneet tehokkaiksi.

### *Iäkkäät potilaat*

10–15 mg päiväannos on usein riittävä.

Iäkkäät potilaat voivat olla alttiimpia haittavaikutuksille ja pienet aloitusannokset ja asteittainen annoksen suurentaminen tarkassa seurannassa saattaa olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta*

Lisääntynyt vaste ja suurempi alttius haittavaikutuksille ovat mahdollisia näillä potilailla ja siksi hoito vaatii pienen aloitusannoksen ja asteittaisen annoksen suurentamisen tarkassa seurannassa.

### Antotapa

Tabletit voidaan antaa kokonaisena tai murskattuna ja sekoitettuna omenasoseeseen. Frisium voidaan antaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Frisium-tabletteja ei saa käyttää

- potilaille, jotka ovat yliherkkiä klobatsaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilaille, joilla on myasthenia gravis (lihaskuonon vähenemisen vaara)
- potilaille, joilla on vaikea hengityksen vajaatoiminta (tilan vähenemisen vaara)
- potilaille, joilla on uniapneaoireyhtymä (tilan vähenemisen vaara)
- potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (enkefalopatian kehittymisen vaara)
- imetyksen aikana.

Bentsodiatsepiineja ei pidä käyttää lapsille ilman tarkkaa harkintaa niiden tarpeellisuudesta. Frisium-tabletteja ei pidä käyttää 6 kuukauden–3 vuoden ikäisille lapsille muutoin kuin poikkeustapauksissa epilepsian hoidossa pakottavissa indikaatioissa.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Alkoholi

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

### Opioidien ja bentsodiatsepiinien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Bentsodiatsepiinien, mukaan lukien klobatsaamin, ja opioidien samanaikainen käyttö voi aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Bentsodiatsepiinien ja opioidien annostusta ja samanaikaisen hoidon kesto on rajoitettava (ks. kohta 4.5).

### Amnesia

Vaikka bentsodiatsepiinejä käytettäisiin suositellulla annosvälillä, anterogradista amnesiaa saattaa esiintyä, etenkin jos annos on lähellä suositellun annosvälin ylärajaa.

### Depressio

Potilailla, joilla on depressio tai depressioon liittyvää levottomuutta, Frisium-tabletteja tulee käyttää vain riittävän lisälääkityksen kanssa. Pelkkien bentsodiatsepiinien käyttö (kuten Frisium) saattaa johtaa potilaan itsemurhaan.

### Itsemurha-ajatukset / itsemurhayritykset /itsemurha ja masennus

Jotkin epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että bentsodiatsepiineja tai muita unilääkkeitä, mukaan lukien klobatsaamia, käyttäneillä potilailla itsemurha-ajatusten, -yritysten ja itsemurhien ilmaantuvuus on suurentunut riippumatta siitä, onko heillä masennusta. Syy-yhteyttä ei ole kuitenkaan osoitettu (ks. kohta 4.8).

### Riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö - mukaan lukien Frisium - saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen. Riippuvuuden riski kasvaa annoksen ja hoidon pituuden myötä. Kuitenkin riski on olemassa, vaikka päivittäinen hoito kestäisi vain muutamia viikkoja, ja ei ainoastaan koskien väärinkäyttöä erityisesti suurilla annoksilla, vaan myös terapeuttisilla annoksilla. Riski klobatsaamiriippuvuuden kehittymiseen on kasvanut potilailla, joilla on aikaisemmin ollut lääke- tai alkoholiriippuvuutta.

Terapeuttiset hyödyt tulee punnita vasten pitkäaikaishoidossa esiintyvän riippuvuuden riskiä.

Bentsodiatsepiinien käytön lopettamisen yhteydessä, erityisesti, jos se tehdään äkisti, saattaa esiintyä keskeytysoireyhtymä tai vieroitusoireyhtymä:

- Keskeytysoireyhtymään liittyy alkuperäisten, klobatsaamihoitoon johtaneiden oireiden palaaminen voimakkaampina (esim. levottomuus, kouristukset). Tähän saattaa liittyä muita reaktioita, kuten mielialan muutokset, levottomuus tai unihäiriöt ja rauhattomuus.
- Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, äkillinen klobatsaamihoitoon keskeyttäminen johtaa vieroitusoireisiin. Näitä saattavat olla: päänsärky, unihäiriöt, lisääntynyt unien näkeminen, äärimmäinen levottomuus, jännittyneisyys, rauhattomuus, sekavuus ja kiihottuneisuus, derealisaatio, depersonalisaatio, hallusinaatiot ja symptomaattiset psykoosit (esim. ”withdrawal delirium”), tunnettomuus ja raajojen pistely, lihaskivut, vapina, hikoilu, pahoinvointi, hyperakusia, herkkyys valolle, äänille ja fyysiselle kontaktille sekä epileptiset kohtaukset.

Vieroitusoireyhtymä saattaa myös esiintyä, jos äkisti vaihdetaan pitkävaikutteinen bentsodiatsepiini (esim. Frisium) lyhytvaikutteiseen.

### Vakavat ihoreaktiot

Markkinoille tulon jälkeen klobatsaamin käytön yhteydessä on raportoitu vakavia ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (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. Jos SJS- tai TEN-oireita (esim. paheneva ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, klobatsaamihoito on lopetettava. Paras lopputulos SJS- ja TEN-oireiden hallinnassa saavutetaan varhaisella diagnoosilla ja epäillyn lääkehoidon välittömällä lopettamisella. Lääkkeen käytön nopea lopettaminen johtaa

parempaan ennusteeseen. Jos potilaalle on kehittynyt SJS tai TEN klobatsaamin käytön yhteydessä, klobatsaamin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle (ks. kohta 4.8).

#### Hengityslama

Klobatsaami saattaa aiheuttaa hengityslamaa, erityisesti suurilla annoksilla. Siksi potilailla, joilla on akuutti tai krooninen hengityksen vajaatoiminta (jos he lainkaan sietävät klobatsaamia, ks. kohta 4.3), tulee hengityksen toimintaa tarkkailla ja annosta pienentää tarvittaessa.

Klobatsaamia ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea hengityksen vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

#### Lihasjeikkous

Klobatsaami saattaa aiheuttaa lihasjeikkoutta. Siksi potilailla, joilla on ennalta lihasjeikkoutta tai spinaali- tai serebraaliataksia, tarvitaan erityistä tarkkailua ja tarvittaessa annoksen alentamista. Klobatsaamia ei saa käyttää potilaille, joilla on myasthenia gravis (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.

#### lökkäät potilaat

Koska iäkkäät potilaat ovat alttiimpia saamaan tiettyjä haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, huimausta ja lihasjeikkoutta, heidän kaatumisriskinsä on suurempi. Kaatuminen saattaa johtaa vakavaan vammaan. Annoksen pienentämistä suositellaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

#### Toleranssi epilepsiassa

Epilepsian hoidossa bentsodiatsepiineilla - mukaan lukien Frisium - tulee ottaa huomioon antiepileptisen tehon heikkenemisen (toleranssin kehittymisen) mahdollisuus hoidon aikana.

#### Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19:n suhteen hitaasti metaboloivilla potilailla odotetaan olevan enemmän aktiivista metaboliittia, N-desmetyyliklobatsaamia, kuin nopeasti metaboloivilla potilailla. Klobatsaamin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen (esim. pieni aloitusannos ja annoksen varovainen titraus) (ks. kohta 5.2).

#### Kannabidiolin samanaikainen käyttö

Klobatsaamin käyttö samanaikaisesti kannabidiolia sisältävien lääkevalmisteiden ja kannabidiolia sisältävien muiden tuotteiden kanssa saattaa suurentaa N-desmetyyliklobatsaamialtistusta, mikä suurentaa uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta. Klobatsaamiannostuksen muuttaminen saattaa olla tarpeen. Kannabidiolia sisältäviä muita tuotteita kuin lääkevalmisteita ei saa ottaa yhdessä klobatsaamin kanssa, koska ne saattavat sisältää tuntemattomia määriä kannabidiolia ja niiden laatu vaihtelee (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

#### Laktoosiylherkkyys

Valmiste sisältää laktoosia. Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, tätä lääkettä ei pidä käyttää.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Alkoholi

Samanaikainen alkoholinkäyttö saattaa lisätä klobatsaamin hyötyosuutta 50 % (ks. kohta 5.2) ja siten voimistaa klobatsaamin vaikutuksia (ks. kohta 4.4).

#### Keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Erityisesti käytettäessä klobatsaamia suurina annoksina esiintyy molemminpuolista vaikutuksen voimistumista, jos muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä, kuten antipsykootteja, anksiolyyttejä,

tiettyjä antidepressanteja, antikonsulsanteja, sedatiivisia antihistamiineja, anesteetteja, hypnootteja tai narkoottisia analgeetteja, käytetään samanaikaisesti.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava myös käytettäessä klobatsamia edellä mainittujen aineiden tai litiumin aiheuttamissa myrkytyksissä.

### Opioidit

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi bentsodiatsepiinien, mukaan lukien klobatsamin, ja opioidien samanaikainen käyttö lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Näiden riskien vuoksi opioideja ja bentsodiatsepiineja voidaan määrätä samanaikaisesti vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole riittäviä.

Jos potilaalle päätetään määrätä klobatsamia samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienimmät tehokkaat annokset ja mahdollisimman lyhytkestoinen samanaikainen hoito. Potilasta on myös seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

### Antikonvulsantit

Jos klobatsamia annetaan samanaikaisesti muiden antikonvulsivien kanssa epilepsian hoitoon, annostus tulee sovittaa EEG-kontrollin alaisena, koska potilaan antikonvulsivisen peruslääkityksen kanssa saattaa ilmetä interaktioita.

Potilailla, joilla on samanaikainen valproiinihappolääkitys, saattaa ilmetä lievää kohtalaiseen valproiinihapon pitoisuuden nousua plasmassa. Plasman fenytoiinipitoisuudet saattavat kohota, jos potilaat saavat samanaikaisesti klobatsamihoitoa. Mikäli mahdollista, suositellaan samanaikaisesti annettavien plasman valproiinihappo- tai fenytoiinipitoisuuksien seuraamista.

Karbamatsepiini ja fenytoiini saattavat lisätä klobatsamin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi, N-desmetyyliklobatsamiksi.

Stiripentoli suurentaa klobatsamin ja sen aktiivisen metaboliitin, N-desmetyyliklobatsamin, pitoisuuksia plasmassa estämällä CYP3A:ta ja CYP2C19:ää. Pitoisuuksien tarkistamista suositellaan ennen stiripentolihoitoa aloittamista ja sen jälkeen, kun on saavutettu vakaan tilan pitoisuus, eli noin 2 viikon kuluttua.

### Narkoottiset analgeetit

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

### Lihasselaksantit

Lihasselaksanttien ja typpioksiduulin vaikutukset saattavat voimistua.

### CYP2C19:n estäjät

Voimakkaat ja kohtalaiset CYP2C19:n estäjät voivat johtaa lisääntyneeseen altistukseen klobatsamin aktiiviselle metaboliitille, N-desmetyyliklobatsamille (N-CLB). Klobatsamin annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun sitä annetaan samanaikaisesti voimakkaiden CYP2C19:n estäjien (esim. flukonatsolin, fluvoksamiinin, tiklopidiinin) tai kohtalaisten CYP2C19:n estäjien (esim. omepratsolin) kanssa (ks. kohta 5.2).

### Kannabidioli

Kun kannabidiolia ja klobatsamia annetaan samanaikaisesti, ilmenee kaksisuuntaisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyn tutkimuksen perusteella N-desmetyyliklobatsamin (klobatsamin erään aktiivisen metaboliitin) suurentuneita (3–4-kertaisia) pitoisuuksia voi ilmetä, kun klobatsamia käytetään yhdessä kannabidiolin kanssa, todennäköisesti CYP2C19:n estymisen vuoksi. Näiden vaikuttavien aineiden suurentuneet systeemiset pitoisuudet saattavat tehostaa farmakologisia vaikutuksia ja lisätä haittavaikutuksia. Kannabidiolin ja klobatsamin samanaikainen käyttö suurentaa uneliaisuuden ja sedaation ilmaantuvuutta.

Klobatsaamiannoksen pienentämistä on harkittava, jos potilaalla ilmenee uneliaisuutta tai sedaatiota klobatsaamin ja kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### CYP2D6-substraatit

Klobatsaami on heikko CYP2D6:n estäjä (ks. kohta 5.2). CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkkeiden (esim. dekstrometorfaanin, pimotsidin, paroksetiinin, nebivololin) annoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

##### *Epilepsialääkkeisiin liittyvät yleiset riskit*

Kaikille potilaille, jotka saattavat tulla raskaaksi, on tarjottava erikoislääkärin neuvontaa. Epilepsialääkityksen tarve täytyy arvioida uudelleen, jos potilas suunnittelee lapsen hankkimista. Epilepsialääkitystä ei pidä keskeyttää äkillisesti, koska mahdollisilla kohtauksilla voi olla vakavia seurauksia sekä äidille että sikiölle.

Epilepsialääkkeitä käyttävien äitien lasten synnynnäisten epämuodostumien riski on 2–3-kertainen normaaliväestöön nähden (noin 3 %). Useimmin on raportoitu huulihalkiota, kardiovaskulaarisia poikkeavuuksia ja hermostoputken sulkeutumishäiriötä.

Usean epilepsialääkkeen samanaikaiseen käyttöön saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin monoterapiaan. Siksi on tärkeää käyttää monoterapiaa aina, kun se on mahdollista.

##### *Klobatsaamin käyttöön liittyvät riskit*

On vain vähän tietoja klobatsaamin käytöstä raskaana oleville naisille. Seurantatutkimuksista saadut laajat tiedot eivät ole osoittaneet, että ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana bentsodiatsepiineille altistumisen jälkeen esiintyisi epämuodostumia. Tietyissä epidemiologisissa tapaus-verrokkitutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että huuli- ja suulakihalkioiden ilmaantuvuus suurenee bentsodiatsepiinien kanssa

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja 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 hoidot lopettamisen tarve voitaisiin arvioida. Jos klobatsaami-hoitoa 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

Frisium-tabletteja ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana, koska klobatsaami erittyy äidinmaitoon (ks. kohta 5.2).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tietyt haittavaikutukset (esim. sedaatio, lihasheikkous) saattavat heikentää potilaan kykyä keskittyä ja reagoida ja siten aiheuttaa vaaran tilanteissa, joissa näillä taidoilla on tärkeä merkitys (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Lääketottumusta ja riippuvuutta saattaa kehittyä, erityisesti pitkäaikaiskäytössä (ks. kohta 4.4).

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista:

Seuraavia yleisyysluokkia on käytetty soveltuvin osin:

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 ( $< 1/10\,000$ ); Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahaluttomuus		
Psykkiset häiriöt		Ärtyisyys, aggressiivisuus, rauhattomuus, masennus (olemassa oleva masennus saattaa tulla esiin), lääketoleranssi (erityisesti pitkäaikaiskäytössä), agitaatio	Epänormaali käyttäytyminen, sekavuustila, ahdistuneisuus, harhaluulot, painajaiset, libidon heikkeneminen (erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikaishoidossa, korjautuva)	Riippuvuus (erityisesti pitkäaikaiskäytössä), nukahtamisvaikeus hoidon alussa, kiukku, hallusinaatiot, psykoottiset häiriöt, huonon unen laatu, itsemurha-ajatukset
Hermosto	Uneliaisuus, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suuria annoksia	Sedaatio, huimaus, tarkkaavuuden häiriö, puheen hitaus / dysartria / puhevika (erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikaishoidossa, korjautuva), päänsärky, vapina, ataksia	Tunneköyhyys, muistinmenetys (johon saattaa liittyä epänormaalia käyttäytymistä), muistin heikkeneminen, anterogradinen muistinmenetys (normaalilla annostuksella, mutta erityisesti suurilla annoksilla käytettäessä)	Kognitiivinen häiriö, muuttunut tajunnantila (erityisesti iäkkäillä potilailla, saattaa ilmetä hengityselinsairauksien yhteydessä), silmävärve (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä), kävelyhäiriö (erityisesti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
				käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä, korjautuva)
Silmät			Kaksoiskuvat (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä, korjautuva)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Hengityslamaus, hengitysvajaus (erityisesti potilailla, joilla on ennestään heikentynyt hengitystoiminta, esim. potilailla, joilla on astma tai aivovaurio) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Ruoansulatuselimistö		Suun kuivuus, pahoinvointi, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia, ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihasspasmit, lihasheikkous
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suurempia annoksia			Hidas reagointi ärsykkeisiin, hypotermia
Tutkimukset			Painonnousu (erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä)	
Vammat ja myrkytykset			Kaatuminen	



## Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus:

### Hermosto

Klobatsaami saattaa aiheuttaa sedaatiota, joka johtaa väsymykseen ja uneliaisuuteen, erityisesti hoidon alussa ja käytettäessä suuria annoksia.

Artikulaatiohäiriöitä, epävarmaa käyntiä, muita motoristen toimintojen häiriöitä tai libidon menetystä esiintyy erityisesti suurilla annoksilla tai pitkäaikaisoidossa, ja ne ovat palautuvia.

Bentsodiatsepiinien pitkäaikaisen käytön jälkeen saattaa hyvin harvoin esiintyä tajunnan tason alenemista, joskus yhdessä hengityselinsairauksien kanssa, erityisesti iäkkäillä potilailla; nämä vaikutukset jatkuvat joskus huomattavan pitkään.

Anterogradista muistinmenetystä saattaa esiintyä, vaikka bentsodiatsepiineja käytettäisiin normaalilla annostuksella, mutta erityisesti suuria annoksia käytettäessä. Amnesiavaikutuksiin saattaa liittyä epäsovivaa käytöstä.

### Silmät

Näköhäiriöt esiintyvät etenkin käytettäessä suuria annoksia tai pitkäaikaiskäytössä.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Klobatsaami saattaa aiheuttaa hengityslamaa, erityisesti suurilla annoksilla. Siksi erityisesti potilailla, joilla on ennalta altistunut hengitystoiminta (esim. astmaatitot) tai aivovaurio, hengitysvajausta saattaa esiintyä tai se saattaa pahentua.

### Iäkkäät ja pediatriiset potilaat

Erityisesti iäkkäillä ja lapsilla saattaa esiintyä paradoksaalisia reaktioita, kuten rauhattomuutta, nukahtamis- tai univaikeuksia, ärtyisyyttä, akuutteja kiihotustiloja, levottomuutta, aggressiivisuutta, harha-aistimuksia, raivokohtauksia, painajaisia, hallusinaatioita, psykoottisia reaktioita, itsemurha-ajatuksia tai toistuvia lihasspasmeja. Tällaisten reaktioiden ilmetessä tulee Frisium-hoito lopettaa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Bentsodiatsepiinien yliannostus ja myrkytys - mukaan lukien klobatsaami - saattavat johtaa keskushermoston lamaantumiseen, johon liittyy uneliaisuutta, sekavuutta ja letargiaa ja joka voi mahdollisesti kehittyä ataksiaksi, hengityslamaksi, hypotensioksi ja harvoin koomaksi. Kuoleman riski kasvaa, kun kyseessä on yhdistelmämyrkytys muiden keskushermostoa lamaavien aineiden tai alkoholin kanssa.

### Hoito

Bentsodiatsepiinimyrkytyksiin annetaan tarvittaessa flumatseniilia. Myrkytyksen hoidossa suositellaan huomioitavan mahdolliset muut aiheuttaja-aineet.

Mahahuuhtelu, nestetasapainosta huolehtiminen ja muut yleiset tukitoimenpiteet voivat olla tarpeen tajunnantason, hengityksen, pulssin ja verenpaineen seuraamisen ohella.

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 hemodialyysillä. Fysostigmiinin käytön hyötyä ei kokemuksen puuttuessa voida arvioida.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Neuroosilääkkeet ja rauhoittavat aineet, bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N05BA09

#### Vaikutusmekanismi

Klobatsaami on anksiolyytti ja antikonvulsantti, joka kuuluu bentsodiatsepiineihin. Se sitoutuu GABA<sub>A</sub>-reseptorikompleksissa bentsodiatsepiinireseptoriin, jonka seurauksena gamma-aminovoihapon neurotransmissiota estävä vaikutus tehostuu.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Oraalisen annoksen jälkeen klobatsaamin imeytyminen on nopeaa ja laajaa.

Klobatsaamikapselien, -tablettien ja -liuoksen (propyleeniglykolissa) suhteelliset hyötyosuudet eivät poikenneet merkittävästi toisistaan. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 0,5–4 tunnissa ( $T_{max}$ ). Klobatsaamitablettien ottaminen ruuan kanssa tai murskattuna omenasoseessa hidastaa imeytymistä noin 1 tunnilla, mutta ei vaikuta imeytymisen kokonaismäärään. Klobatsaami voidaan antaa aterioista riippumatta.

Samanaikainen alkoholinkäyttö 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 suunnilleen 20-kertaisesti vakaaseen tilaan nähden, kun klobatsaamia annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet saavutetaan noin 2 viikossa.

#### Biotransformaatio

Klobatsaami metaboloituu nopeasti ja laajasti maksassa. Klobatsaami metaboloituu pääasiassa maksassa demetylaation kautta N-desmetyyliklobatsaamiksi (N-CLB). Välittäjänä toimii CYP3A4 ja tätä vähäisemmin CYP2C19. 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 hitaasti metaboloivilla potilailla N-desmetyyliklobatsaamin pitoisuus plasmassa on 5 kertaa suurempi kuin nopeasti metaboloivilla potilailla.

Klobatsaami on heikko CYP2D6:n estäjä. Kun sitä annettiin samanaikaisesti deksametorfaanin kanssa, deksametorfaanin AUC-arvot suurensivat 90 % ja  $C_{max}$ -arvot 59 % (ks. myös 4.4 ja 4.5).

#### 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-desmetyyliklobatsaamista erittyi munuaisten kautta.

### Erityisryhmät

Klobatsaami läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. Sekä sikiön veressä että äidinmaidossa voidaan todeta vaikuttavia lääkepitoisuuksia.

### *Läkkäät*

Läkkäillä on taipumus puhdistuman pienenemiseen oraalisen annostelun jälkeen; eliminaation puoliintumisaika pitenee ja jakautumistilavuus kasvaa. Tämä saattaa johtaa toistuvasti annosteltuna lääkkeen suurempaan kertymiseen elimistöön kuin nuoremmilla potilailla. Iän vaikutus puhdistumaan ja klobatsaamin kertymisprofiiliin pätee myös aktiiviseen metaboliittiin.

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Krooninen toksisuus

Rotilla tehtiin 18 kk kestäneitä kokeita. Niissä rottien päivittäinen annos oli jopa 1000 mg/kg. Annosalueella 12–1000 mg/kg todettiin annoksesta riippuvasti spontaanin aktiivisuuden vähenemistä ja suurimmalla annoksella havaittiin painonnousun vähenemistä, hengityslamaa ja hypotermiaa. Koirilla tehtiin 12 kk kestäneitä kokeita. Aluksi todettiin vuorokausiannoksilla 2,5–80 mg/kg annoksesta riippuvasti sedaatiota, raukeutta, ataksiaa ja lievää vapinaa. Myöhemmin nämä oireet olivat lähes kokonaan poissa. Apinoilla todettiin samat annoksesta riippuvat vaikutukset 12 kk kestäneissä tutkimuksissa vuorokausiannoksen ollessa 2,5–20 mg/kg.

### Mutageenisuus

Klobatsaamilla ei ole mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia.

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

#### Vaikutus hedelmällisyyteen

Hedelmällisyytstesteissä hiirillä annoksin 200 mg/kg/vrk ja rotilla 85 mg/kg/vrk ei todettu vaikutuksia hedelmällisyyteen tai tiineyteen.

Toisessa hedelmällisyytstutkimuksessa uros- ja naarasrotille annettiin suun kautta klobatsaamia (50, 350 tai 750 mg/kg/vrk) ennen paritumista ja sen aikana ja lääkkeen antamista naaraille jatkettiin tiineyspäivään 6 asti. Hedelmällisyyteen ja varhaiseen sikiön kehitykseen liittyvä suurin annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), oli 750 mg/kg/vrk, ja se todettiin plasmassa klobatsaamin ja sen aktiivisen päämetaboliitin, N-desmetyyliklobatsaamin altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisillä oli todettu suurimmalla suositellulla annoksella, 80 mg/vrk.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys  
kolloidinen vedetön piidioksidi  
talkki  
magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Läpipainopakkaus 5 x 10 tabl. PVC/alumiini.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkujä 1  
02100 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10039

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.8.1989  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 17.11.2003

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.1.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Frisium 10 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klobazam 10 mg

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 72,3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Vit rund tablett med en diameter på 7 mm, bikonvex, med Hoechst logo på ena sidan och brytskåra och produktkod på andra sidan. Tabletterna kan delas i lika stora doser på 5 mg.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

För tilläggsbehandling till patienter med epilepsi som inte har stabiliserats tillräckligt med annan antikonvulsiv behandling.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Doseringen och behandlingstiden ska anpassas enligt indikation, tillståndets svårighetsgrad och individuellt svar. Tillräcklig uppmärksamhet ska fästas vid eventuella störningar i vaksamheten och reaktionstiden. Doseringen ska hållas så låg som möjlig.

Om dosen delas i flera doser, rekommenderas att största delen tas på kvällen. Doser på högst 30 mg klobazam kan också tas som engångsdoser om kvällarna.

Behandlingstid: Patienten ska bedömas på nytt senast 4 veckor efter påbörjad behandling och sedan regelbundet för att bedöma behovet av fortsatt behandling.

Avbrytande av behandlingen: när behandlingen ska avslutas, rekommenderas att användningen av klobazam inte avslutas abrupt, utan dosen minskas gradvis, även då behandlingssvaret har varit dåligt, annars ökar risken för krampkänslighet och risken för andra symtom som förknippas med utsättning av läkemedel.

## *Behandling av epilepsi som tilläggsbehandling med en eller flera antikonvulsiva medel*

### *Pediatrik population*

Barn från 6 års ålder: Rekommenderad startdos är 5 mg dagligen. Underhållsdosen är 0,3–1 mg/kg/dag är vanligen tillräcklig (se även avsnitt 4.3).

Dosrekommendationer kan inte ges till barn under 6 år, eftersom läkemedelsformen inte är lämplig för säker och noggrann dosering för denna patientgrupp.

Barn kan vara mer utsatta för biverkningar och en gradvis ökning av dosen under noggrann övervakning kan vara nödvändig. Bensodiazepiner får inte ges till barn utan noggrann bedömning av behovet av behandling med dessa (se avsnitt 4.3).

### *Vuxna*

Behandlingen bör påbörjas med låga doser (5–15 mg dagligen), vid behov kan dosen ökas gradvis till en maximal daglig dos på 80 mg. Även kontinuerlig dosering på t.ex. 20 mg dagligen och intermittent behandling (behandlingen med Frisium tabletter avbryts och påbörjas senare på nytt) har visat sig vara effektiva.

### *Äldre patienter*

En daglig dos på 10–15 mg är vanligen tillräcklig.

Äldre patienter kan vara mer utsatta för biverkningar, och låga startdoser och en gradvis ökning av dosen under noggrann övervakning kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.4).

### *Patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion*

Ökat behandlingssvar och större risk för biverkningar är möjliga hos dessa patienter och därför kräver behandlingen en låg startdos och en gradvis ökning av dosen under noggrann övervakning.

### Administreringssätt

Tabletterna kan ges hela eller krossade och blandade i äppelmos. Frisium kan ges med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Frisium tabletter får inte användas

- för patienter som är överkänsliga mot klobazam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- för patienter med myasthenia gravis (risk för förvärrad muskelsvaghet)
- för patienter med svår andningsinsufficiens (risk för förvärring)
- för patienter med sömnapné (risk för förvärring)
- för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (risk för utveckling av encefalopati)
- under amning.

Bensodiazepiner får inte användas för barn utan noggrann bedömning av behovet av behandling med dessa. Frisium tabletter får inte användas för barn mellan 6 månader till 3 år annars än i undantagsfall vid tvingande indikationer vid behandling av epilepsi.

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Alkohol

Patienterna rekommenderas att avhålla sig från alkohol under behandling med klobazam (ökad risk för sedering och andra biverkningar) (se avsnitt 4.5).

### Risker vid samtidig användning av bensodiazepiner och opioider

Samtidig användning av bensodiazepiner, inklusive klobazam, och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. Dosering och behandlingstid vid samtidig användning av bensodiazepiner och opioider ska begränsas (se avsnitt 4.5).

### Amnesi

Även om bensodiazepiner skulle användas med rekommenderat dosintervall, kan anterograd amnesi förekomma, särskilt om dosen ligger nära den övre gränsen av det rekommenderade dosintervallet.

### Depression

För patienter med depression eller rastlöshet i samband med depression ska Frisium tabletter enbart användas med tillräcklig tilläggsbehandling. Användning av bensodiazepiner (liksom Frisium) ensamt kan leda till patientens självmord.

### Självordstankar/självordsförsök/självord och depression

Vissa epidemiologiska studier tyder på att förekomsten av självordstankar, -försök och självmord är ökad hos patienter som använt bensodiazepiner eller andra sömnmedel, inklusive klobazam, oavsett om de har depression eller inte. Orsakssambandet har dock inte fastställts (se avsnitt 4.8).

### Beroende

Användning av bensodiazepiner – inklusive Frisium – kan leda till fysiskt och psykiskt beroende. Risken för beroende ökar i och med dosen och behandlingstiden. En risk föreligger dock även om den dagliga behandlingen enbart skulle pågå i några veckor, och inte enbart vid missbruk, särskilt vid stora doser, utan även vid terapeutiska doser. Risken för utveckling av beroende av klobazam är ökad hos patienter som tidigare varit beroende av läkemedel eller alkohol. De terapeutiska nyttorna ska vägas mot risken för beroende vid långtidsbehandling.

I samband med utsättning av bensodiazepiner, särskilt om det görs abrupt, kan utsättningsyndrom eller abstinensyndrom förekomma:

- Vid utsättningsyndrom återkommer de ursprungliga symtomen som lett till klobazambehandling som kraftigare (t.ex. rastlöshet, kramper). I samband med detta kan andra reaktioner, såsom humörväxlingar, rastlöshet eller sömnstörningar och rastlöshet förekomma.
- När ett fysiskt beroende har utvecklats leder en abrupt utsättning av klobazambehandlingen till abstinenssymtom. Sådana kan vara: huvudvärk, sömnstörningar, fler drömmar än vanligt, extrem rastlöshet, spänning, oro, förvirring och agitation, derealisation, depersonalisation, hallucinationer och symtomatiska psykoser (t.ex. "withdrawal delirium"), domningar, stickningar i extremiteterna, muskelsmärter, tremor, svettning, illamående, hyperakusi, känslighet för ljus, ljud och fysisk kontakt samt epileptiska anfall.

Abstinensyndrom kan också förekomma om ett långverkande bensodiazepin (t.ex. Frisium) abrupt byts till ett kortverkande.

### Allvarliga hudreaktioner

Efter godkännande för försäljning har allvarliga hudreaktioner rapporterats i samband med användning av klobazam, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) både hos barn och vuxna. I de flesta fall hade andra läkemedel använts samtidigt, bl.a. antiepileptika, vars användning har förknippats med allvarliga hudreaktioner.

SJS och TEN kan leda till döden. Patienter ska övervakas noggrant för SJS- och TEN-hudreaktioner särskilt under de första 8 veckorna av behandlingen. Om SJS- och TEN-symtom (t.ex. förvärrat



hudutslag som ofta förknippas med blåsor eller slemhinneskador) förekommer, ska behandlingen med klobazam avslutas. Bästa resultat vid behandling av SJS- och TEN-symtom uppnås med tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkt läkemedelsbehandling. Snabb utsättning av läkemedlet leder till bättre prognos. Om patienten har utvecklat SJS eller TEN i samband med användning av klobazam, får patienten aldrig börja använda klobazam igen (se avsnitt 4.8).

#### Andningsdepression

Klobazam kan orsaka andningsdepression, särskilt vid höga doser. Därför ska andningsfunktionen hos patienter med akut eller kronisk andningsinsufficiens (om de alls tål klobazam, se avsnitt 4.3) övervakas och dosen minskas vid behov.

Klobazam får inte användas till patienter med svår andningsinsufficiens (se avsnitt 4.3).

#### Muskelsvaghet

Klobazam kan orsaka muskelsvaghet. Därför ska patienter som i anamnesen har muskelsvaghet eller spinal- eller cerebralataxi, övervakas noggrant och vid behov ska dosen minskas. Klobazam får inte användas till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt njur- och leverfunktion

Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är behandlingssvaret på klobazam och risken för biverkningar ökad och minskning av dosen kan vara nödvändigt. Vid långtidsbehandling måste njur- och leverfunktionen kontrolleras regelbundet.

#### Äldre patienter

Eftersom äldre patienter är mer utsatta för vissa biverkningar, såsom sömnhet, yrsel och muskelsvaghet, är deras fallrisk ökad. Fall kan leda till allvarlig skada. Dosminskning rekommenderas (se avsnitt 4.2 och 4.8).

#### Tolerans vid epilepsi

Vid behandling av epilepsi med bensodiazepiner, inklusive Frisium, ska risken för försvagad antiepileptisk effekt (toleransutveckling) beaktas under behandlingen.

#### Långsamma CYP2C19-metaboliserare

Patienter som är långsamma CYP2C19-metaboliserare förväntas ha mer aktiv metabolit, N-desmetylklobazam, än patienter som är snabbare metaboliserare. Dosjustering av klobazam kan vara nödvändig (t.ex. en låg startdos och försiktig dositering) (se avsnitt 5.2).

#### Samtidig användning av cannabidiol

Samtidig användning av klobazam och läkemedel innehållande cannabidiol och övriga produkter innehållande cannabidiol kan öka exponeringen för N-desmetylklobazam, vilket ökar förekomsten av sömnhet och sedering. Dosjustering av klobazam kan vara nödvändig. Övriga produkter innehållande cannabidiol, vilka inte är läkemedel, får inte användas tillsammans med klobazam eftersom de kan innehålla okända mängder cannabidiol och deras kvalitet varierar (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### Laktosöverkänslighet

Läkemedlet 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**

#### Alkohol

Samtidig användning av alkohol kan öka biotillgängligheten av klobazam med 50 % (se avsnitt 5.2) och således potentiella effekten av klobazam (se avsnitt 4.4).

### CNS-dämpande läkemedel

Vid användning av klobazam, särskilt vid höga doser, förekommer potentierad effekt på båda sidorna om andra CNS-dämpande läkemedel, såsom antipsykotika, anxiolytika, vissa antidepressiva medel, antikonvulsiva medel, sedativa antihistaminer, anestetika, hypnotika eller narkotiska analgetika, används samtidigt.

Särskild försiktighet ska iakttas vid användning av klobazam vid förgiftning orsakad av ovannämnda medel eller litium.

### Opioider

På grund av additiv CNS-dämpande effekt ökar samtidig användning av bensodiazepiner, inklusive klobazam, och opioider risken för sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska opioider och bensodiazepiner förskrivas samtidigt endast till patienter, för vilka andra behandlingsalternativ inte är tillräckliga.

Om man beslutar att ordinera klobazam samtidigt med opioider ska man ordinera lägsta effektiva dos och samtidig behandling för kortast möjliga tid. Patienterna ska också följas noggrant för tecken och symtom på andningsdepression och sedering (se avsnitt 4.4).

### Antikonvulsiva medel

Om klobazam ges samtidigt med andra antikonvulsiva medel för behandling av epilepsi, ska doseringen justeras med hjälp av EEG-kontroll, eftersom interaktioner kan förekomma med patientens antikonvulsiva basläkemedel.

Hos patienter som samtidigt behandlas med valproinsyra kan förekomma lindrigt till måttligt ökad koncentration av valproinsyra i plasma. Fenytoinkoncentrationen i plasma kan öka om patienterna samtidigt behandlas med klobazam. Om möjligt, rekommenderas övervakning av plasmakoncentrationen av valproinsyra och fenytoin som ges samtidigt.

Karbamazepin och fenytoin kan öka metabolismen av klobazam till aktiv metabolit, N-desmetylklobazam.

Stiripentol ökar koncentrationen av klobazam och dess aktiva metabolit, N-desmetylklobazam, i plasma genom att hämma CYP3A och CYP2C19. Kontroll av koncentrationerna rekommenderas innan stiripentolbehandlingen påbörjas och efter att steady state-koncentration uppnåtts, dvs. efter cirka 2 veckor.

### Narkotiska analgetika

Om klobazam används samtidigt med narkotiska analgetika, kan eventuell eufori framhävas; detta kan leda till ett starkare psykologiskt beroende.

### Muskelrelaxantia

Effekterna av muskelrelaxantia och kväveoxidul kan potentiellas.

### CYP2C19-hämmare

Kraftiga och måttliga CYP2C19-hämmare kan leda till ökad exponering för den aktiva metaboliten av klobazam, N-desmetylklobazam (N-CLB). Dosjustering av klobazam kan vara nödvändig vid samtidig användning av klobazam och potenta CYP2C19-hämmare (t.ex. flukonazol, fluvoxamin, tiklopidin) eller måttliga CYP2C19-hämmare (t.ex. omeprazol) (se avsnitt 5.2).

### Cannabidiol

När cannabidiol och klobazam administreras samtidigt förekommer dubbelriktade farmakokinetiska interaktioner. Enligt en studie på friska frivilliga personer kan ökade (3–4-faldiga) koncentrationer av N-desmetylklobazam (en aktiv metabolit av klobazam) förekomma när klobazam används tillsammans med cannabidiol, sannolikt på grund av CYP2C19-hämning. De ökade systemiska koncentrationerna av dessa verksamma substanser kan potentiella de farmakologiska effekterna och öka biverkningarna. Samtidig användning av cannabidiol och klobazam ökar förekomsten av sömnhet och sedering. En

minskning av klobazamdoserna ska övervägas om patienten visar tecken på sömnhet eller sederig vid samtidig användning av klobazam och cannabidiol.

#### CYP2D6-substrat

Klobazam är en svag CYP2D6-hämmare (se avsnitt 5.2). Dosjustering av läkemedel som metaboliseras via CYP2D6 (t.ex. dextrometorfan, pimizid, paroxetin, nebivolol) kan vara nödvändig.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

##### *Vanliga risker med antiepileptika*

Samtliga patienter som kan bli gravida ska erbjudas specialistläkarens rådgivning. Behovet av antiepileptika ska bedömas på nytt om patienten planerar att skaffa barn. Behandlingen med antiepileptika ska inte avbrytas abrupt, eftersom eventuella anfall kan ha allvarliga följder för både modern och fostret.

Risken för medfödda missbildningar hos barn till mödrar som använder antiepileptika är 2–3 gånger högre jämfört med den normala befolkningen (cirka 3 %). Oftast har läppspalt, kardiovaskulära avvikelser och neuralrörsdefekter rapporterats.

Samtidig användning av flera antiepileptika kan medföra en högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi. Därför är det viktigt att använda monoterapi alltid när det är möjligt.

##### *Risker med användning av klobazam*

Det finns begränsad mängd data från användning av klobazam hos gravida kvinnor. Omfattande data från uppföljningsstudier har inte visat att missbildningar skulle förekomma efter exponering för bensodiazepiner under den första graviditetstrimestern. Vissa epidemiologiska fall-kontrollstudier har dock visat att förekomsten av läpp- och gomspalter ökar med bensodiazepiner.

Användning av detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet eller för behandling av kvinnor som kan bli gravida och som inte använder preventivmedel.

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

Kvinnor som kan bli gravida ska informeras om riskerna och nyttorna av användning av klobazam under graviditet.

Om kvinnan planerar att bli gravid eller blir gravid ska hon kontakta läkare för att behovet av att avsluta behandlingen kan bedömas. Om behandlingen med klobazam fortsätts ska lägsta effektiva dos användas.

Minskade fosterrörelser och variationer i hjärtrytm har rapporterats när bensodiazepiner har använts under den andra och/eller den tredje trimestern. Användning av klobazam i slutet av graviditeten eller under förlossning kan leda till andningsdepression (inklusive andningssvårighet och apné) som kan förknippas med andra störningar, såsom sederingssymtom, hypotermi, hypotoni och åtsvårigheter (symtom på "floppy infant syndrome") hos den nyfödda.

Dessutom kan barn till mödrar som använt bensodiazepiner under en lång tid i slutet av graviditeten utveckla beroende och därigenom ha risk för abstinenssyndrom efter födseln. Lämplig övervakning av den nyfödda rekommenderas under den postnatale perioden.

#### Amning

Frisium tabletter ska inte användas under amning, eftersom klobazam utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.2).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vissa biverkningar (t.ex. sederig, muskelsvaghet) kan nedsätta patientens förmåga att koncentrera sig och reagera och således orsaka en risk i situationer där dessa förmågor har en viktig betydelse (t.ex. bilkörning eller användning av maskiner).

#### 4.8 Biverkningar

Läkemedelstillväjning och beroende kan utvecklas, särskilt vid långvarig användning (se avsnitt 4.4).

Lista med biverkningar i tabellform:

Följande frekvensklasser har använts i tillämpliga delar:

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 ( $< 1/10\ 000$ ); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		Aptitlöshet		
Psykiska störningar		Irritation, aggressivitet, oro, depression (existerande depression kan framträda), läkemedelstolerans (särskilt vid långvarig användning), agitation	Onormalt beteende, förvirring, ångest, vanföreställningar, mardrömmar, nedsatt libido (särskilt vid höga doser eller vid långtidsbehandling, reversibel)	Beroende (särskilt vid långvarig användning), insomningssvårigheter i början av behandlingen, ilska, hallucinationer, psykotiska störningar, dålig sömnkvalitet, självmordstankar
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet, särskilt i början av behandlingen och vid användning av höga doser	Sederig, yrsel, uppmärksamhetsstörning, långsamt tal/dysartri/talfel (särskilt vid höga doser eller vid långtidsbehandling, reversibel), huvudvärk, tremor, ataxi	Fattigt känsloliv, minnesförlust (som kan förknippas med onormalt beteende), nedsatt minne, anterograd minnesförlust (vid normal dos, men särskilt vid höga doser)	Kognitiv störning, förändrat medvetandetillstånd (särskilt hos äldre patienter, kan förekomma i samband med sjukdomar i andningsorganen), ögondarrning (särskilt vid höga doser eller vid långvarig användning), gångstörning (särskilt vid höga doser eller vid långvarig användning, reversibel)
Ögon			Dubbelseende (särskild vid höga doser eller vid	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
			långvarig användning, reversibel)	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Andningsdepression, andningsinsufficiens (särskilt hos patienter med tidigare nedsatt andningsfunktion, t.ex. hos patienter med astma eller hjärnskada) (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Magtarmkanalen		Muntorrhet, illamående, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad			Hudutslag	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (inklusive vissa fall som lett till döden, se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv				Muskelspasmer, muskelsvaghet
Allmänna symtom och symtom vid administreringssättet	Trötthet, särskilt i början av behandlingen och vid högre doser			Långsam reaktion på stimuli, hypotermi
Undersökningar			Viktökning (särskilt vid höga doser eller vid långvarig användning)	
Skador och förgiftningar			Fall	

#### Beskrivning av utvalda biverkningar:

##### Centrala och perifera nervsystemet

Klobazam kan orsaka sederig som leder till trötthet och sömnhet, särskilt i början av behandlingen och vid höga doser.

Artikulationsstörningar, osäker gång, andra störningar i motoriska funktioner eller förlust av libido förekommer särskilt vid höga doser och långtidsbehandling, och de är reversibla.

Efter långvarig användning av bensodiazepiner kan mycket sällan förekomma nedsatt medvetandenivå, ibland tillsammans med sjukdomar i andningsorganen, särskilt hos äldre patienter; dessa effekter är ibland mycket långvariga.

Anterograd minnesförlust kan förekomma, även om bensodiazepiner används vid normal dos, men särskilt vid höga doser. Amnesieffekten kan vara kopplad till olämpligt beteende.

##### Ögon

Synstörningar förekommer särskilt vid höga doser och vid långvarig användning.

##### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Klobazam kan orsaka andningsdepression, särskilt vid höga doser. Därför kan andningsinsufficiens förekomma eller förvärras särskilt hos patienter med tidigare nedsatt andningsfunktion (t.ex. astmatiker) eller hjärnskada.

#### Äldre och pediatrika patienter

Särskilt hos äldre patienter och barn kan förekomma paradoxala reaktioner, såsom oro, insomnings- eller sömnsvårigheter, irritation, akut agitation, rastlöshet, aggressivitet, vanföreställningar, raserianfall, mardrömmar, hallucinationer, psykotiska reaktioner, självmordstankar eller återkommande muskelspasmer. Om sådana reaktioner uppstår ska behandlingen med Frisium avslutas.

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55, 00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Överdoser och förgiftning med bensodiazepiner, inklusive klobazam, kan leda till CNS-depression som förknippas med sömnhet, förvirring och letargi och som kan utvecklats till ataxi, andningsdepression, hypotension eller i sällsynta fall till koma. Risken för död ökar när det är frågan om en kombinationsförgiftning med andra CNS-dämpande medel eller alkohol.

#### Behandling

Bensodiazepinförgiftningar behandlas vid behov med flumazenil. Vid behandling av förgiftning bör eventuella andra medel som kan ha orsakat förgiftningen beaktas.

Magsköljning, återställning av vätskebalans och andra allmänna stödåtgärder kan vara nödvändiga utöver uppföljning av medvetandenivå, andning, puls och blodtryck.

Behandlingsmöjligheterna för komplikationer, såsom andningsobstruktion eller andningsdepression ska garanteras. Hypotension kan behandlas med plasmaersättningsmedel och vid behov med sympatomimetika.

Elimineringen av klobazam kan inte påskyndas med forcerad diures eller hemodialys. Nyttan av användning av fysostigmin kan inte bedömas på grund av brist på erfarenhet.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika och lugnande medel, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N05BA09

#### Verkningsmekanism

Klobazam är ett anxiolytikum och ett antikonvulsivt medel som tillhör bensodiazepiner. Det binder till bensodiazepinreceptorn i GABA<sub>A</sub>--receptorkomplexet, som leder till att gammaaminosmörsyrans hämmande effekt på neurotransmission ökar.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Efter oral dos absorberas klobazam snabbt och omfattande.

Den relativa biotillgängligheten av klobazamkapslar, -tabletter och -lösning (i propylenglykol) avvek inte betydligt från varandra. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 0,5–4 timmar ( $T_{max}$ ). Intag av klobazamtabletter med mat eller krossade i äppelmos bromsar absorptionen med cirka 1 timme, men påverkar inte den totala mängden som absorberas. Klobazam kan ges oberoende av måltider.

Samtidig användning av alkohol kan öka biotillgängligheten av klobazam med 50 %.

### Distribution

Efter en engångsdos på 20 mg konstaterades betydande skillnader i maximala plasmakoncentrationer (222–709 nanog/ml) vid 0,25–4 timmar mellan olika individer. Klobazam är lipofilt och distribueras snabbt i hela kroppen. Enligt en populationsfarmakokinetisk analys är den skenbara distributionsvolymen vid steady state ungefär 102 l och oberoende av dosen inom det terapeutiska området. Cirka 80–90 % av klobazam binder till plasmaproteiner.

Klobazam ackumuleras cirka 2–3-faldigt jämfört med steady state, medan den aktiva metaboliten, N-desmetylklobazam (N-CLB) ackumuleras cirka 20-faldigt jämfört med steady state, när klobazam ges två gånger dagligen. Steady state-koncentrationen uppnås inom cirka 2 veckor.

### Metabolism

Klobazam metaboliseras snabbt och omfattande i levern. Klobazam metaboliseras främst i levern via demetylering till N-desmetylklobazam (N-CLB). Mediatorn är CYP3A4 och i mindre utsträckning CYP2C19. N-CLB är en aktiv metabolit och den viktigaste cirkulerande metaboliten i plasma hos människa. I levern omvandlas N-desmetylklobazam vidare främst via CYP2C19 till 4-hydroxi-N-desmetylklobazam.

Hos patienter som är långsamma CYP2C19-metaboliserare är koncentrationen av N-desmetylklobazam i plasma 5 gånger högre än hos patienter som är snabba metaboliserare.

Klobazam är en svag hämmare av CYP2D6. När det gavs samtidigt med dextrometorfan ökade AUC-värdena för dextrometorfan med 90 % och  $C_{max}$ -värdena med 59 % (se även avsnitt 4.4 och 4.5).

### Eliminering

Enligt en populationsfarmakokinetisk analys bedömdes halveringstiden för eliminering av klobazam i plasma vara 36 timmar och halveringstiden för eliminering av N-desmetylklobazam 79 timmar.

Klobazam elimineras från kroppen främst via metabolism i levern och sedan via njurarna. I en massbalansstudie utsöndrades cirka 80 % av dosen i urinen och cirka 11 % i avföringen. Mindre än 1 % av oförändrat klobazam och mindre än 10 % av oförändrat N-desmetylklobazam utsöndras via njurarna.

### Särskilda patientgrupper

Klobazam passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk. Effektiva läkemedelskoncentrationer kan konstateras både i fostrets blod och i bröstmjolk.

### *Äldre*

Äldre har tendens för minskad clearance efter oral administrering; halveringstiden för eliminering förlängs och distributionsvolymen ökar. Vid upprepad dosering kan detta leda till en större ackumulering av läkemedlet i kroppen än hos yngre patienter. Inverkan av åldern på clearance och ackumuleringsprofilen för klobazam gäller också för den aktiva metaboliten.

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ökar distributionsvolymen av klobazam och förlängs halveringstiden för eliminering.

### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion minskar klobazamkoncentrationen i plasma, eventuellt på grund av nedsatt reabsorption av läkemedlet; halveringstiden för eliminering är till stor del oberoende av njurfunktionen.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

#### Kronisk toxicitet

På råttor gjordes test som varade i 18 månader. I dessa var den dagliga dosen för råttorna till och med 1 000 mg/kg. Inom dosområdet 12–1 000 mg/kg konstaterades en dosberoende minskning av spontan aktivitet och vid den högsta dosen observerades minskad viktökning, andningsdepression och hypotermi.

På hundar gjordes test som varade i 12 månader. I början konstaterades vid dagliga doser på 2,5–80 mg/kg sederig, dåsig, ataxi och mild tremor, vilka var dosberoende. Senare försvann dessa symtom nästan helt.

Hos apor konstaterades samma dosberoende effekter i studier som varade i 12 månader vid dagliga doser på 2,5–20 mg/kg.

#### Mutagenicitet

Klobazam har inga mutagena eller genotoxiska effekter.

#### Karcinogenicitet

Hos råttor som fått den högsta dosen (100 mg/kg) i karcinogenicitetsstudier konstaterades betydande ökning av follikulära adenom i sköldkörteln.

Klobazam, liksom andra bensodiazepiner, leder till aktivering av sköldkörteln hos råttor.

Dessa förändringar har inte kunnat påvisas hos andra djurarter.

#### Teratogenicitet

I tester gjorda på möss, råttor och talidomidkänsliga kaniner konstaterades inga tecken på teratogena effekter vid doser upp till 100 mg/kg.

I en annan studie gavs dräktiga råttor klobazam via munnen (150, 450 eller 750 mg/kg/dag) under hela organogenesen. Förekomsten av embryo-/fosterdödlighet och skelettförändringar hos fostret ökade vid samtliga doser. Hos råttor konstaterades vid en låg dos som påverkar utvecklingstoxiciteten (150 mg/kg/dag) mindre exponeringar för klobazam och desmetylklobazam i plasma (AUC) än hos människa vid högsta rekommenderade dos, 80 mg/dag.

När dräktiga kaniner gavs klobazam via munnen (10, 30 eller 75 mg/kg/dag) under hela organogenesen, minskade fostervikten och vid medelhöga och höga doser konstaterades fler missbildningar (i inre organen och skelettet) hos fostret och vid höga doser ökade embryo-/fosterdödligheten. Förekomsten av förändringar som konstaterades hos fostret ökade vid samtliga doser. Användning av den högsta studerade dosen förknippades med svår modertoxicitet (dödlighet). Med avseende på embryo-/fostertoxicitet hos kaniner konstaterades den högsta dosen som inte orsakade observerbara biverkningar (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) (10 mg/kg/dag) vid mindre exponeringar för klobazam och N-desmetylklobazam i plasma än hos människa vid högsta rekommenderade dos, 80 mg/dag.

Dessutom ökade oral administrering av klobazam (50, 350 eller 750 mg/kg/dag) till råttor under hela dräktigheten och laktationen embryo-/fosterdödligheten vid hög dos, medan den minskade ungarnas överlevnad vid medelhöga och höga doser och förändrade avkomlingarnas beteende (lokomotorisk aktivitet) vid samtliga doser. Hos råttor konstaterades vid en låg dos som påverkar den pre- och postnatala utvecklingen (50 mg/kg/dag) mindre exponeringar för klobazam och N-desmetylklobazam i plasma än hos människa vid högsta rekommenderade dos, 80 mg/dag.

#### Effekt på fertilitet

I fertilitetstester på möss vid doser på 200 mg/kg/dag och på råttor vid doser på 85 mg/kg/dag konstaterades inga effekter på fertilitet eller dräktighet.

I en annan fertilitetsstudie gavs han- och honråttor klobazam via munnen (50, 350 eller 750 mg/kg/dag) före och under parningen och administreringen till honråttorna fortsattes till dräktighetsdag 6. Med avseende på fertilitet och tidig fosterutveckling var den högsta dosen som inte



orsakade observerbara biverkningar (NOAEL) 750 mg/kg/dag. Detta konstaterades vid mindre exponeringar för klobazam och dess aktiva huvudmetabolit, N-desmetylklobazam, i plasma än hos människor vid högsta rekommenderade dos, 80 mg/dag.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Hjälpmännen**

Laktosmonohydrat  
majsstärkelse  
kolloidal vattenfri kiseldioxid  
talk  
magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackning 5 x 10 tabl. PVC/aluminium.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sanofi Oy  
Norrskensgränden 1  
02100 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10039

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 augusti 1989  
Datum för den senaste förnyelsen: 17 november 2003

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

4.1.2021