

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epaclob 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

Epaclob 2 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Epaclob 1 mg/ml:

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 1 mg clobazam.

Epaclob 2 mg/ml:

1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 2 mg clobazam.

Hulpstoffen met bekend effect:

Iedere 1 ml suspensie voor oraal gebruik bevat 250 mg sorbitol, 3,33 mg natrium, 2,06 mg natriummethylhydroxybenzoaat, 0,224 mg natriumpropylhydroxybenzoaat en 4,825 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik.

Een gebroken witte, viskeuze suspensie met frambozengeur.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epaclob mag als hulptherapie voor epilepsie gebruikt worden bij volwassenen of kinderen ouder dan 6 maanden als de standaardbehandeling met een of meer anticonvulsiva mislukt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De suspensie voor oraal gebruik is geschikt voor iedere epilepsiepatiënt bij wie de clinicus van mening is dat een suspensie voor oraal gebruik de voorkeur boven clobazamtabletten verdient.

Indien lage doses vereist zijn, is het product met een sterkte van 1 mg/ml de best geschikte toediening. Indien hoge doses vereist zijn, is het product met een sterkte van 2 mg/ml de best geschikte concentratie. In elk geval dient de behandeling met de laagste effectieve dosis geïnitieerd te worden met geleidelijke dosisverhogingen onder nauwlettend toezicht.

Behandeling van epilepsie in combinatie met een of meerdere andere anticonvulsiva

Volwassenen

Bij epilepsie wordt een aanvangsdosis van 5-15 mg/dag aanbevolen. Indien nodig kan de dosis zo nodig geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van 60 mg per dag totdat het vereiste klinische effect wordt bereikt of er bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De dosis kan worden verdeeld in 1-3 doses, waarbij de grootste dosis 's avonds wordt ingenomen. Een enkele dosis tot 30 mg kan 's avonds worden ingenomen.

Pediatrische patiënten:

Indien voorgeschreven aan kinderen zijn een verhoogde respons en een verhoogde vatbaarheid voor bijwerkingen mogelijk; bijgevolg vergen deze patiënten lage initiële doses en geleidelijke verhogingen onder nauwlettende observatie. Plasmamedicijnconcentraties kunnen worden gemeten bij verergering van aanvallen, status epilepticus, vermoedelijke niet-naleving of vermoedelijke toxiciteit.

Pediatrische patiënten van 2-16 jaar:

Initiële dosis:

Kinderen van 2-5 jaar: 0,1 mg/kg/dag.

Kinderen van ≥ 6 jaar: 5 mg/dag.

De dosis mag langzaam verhoogd worden in stappen van 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag met tussenpozen van 7 dagen, totdat het vereiste klinische effect wordt bereikt of bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De dagelijkse dosering kan in 2-3 verdeelde doses ingenomen worden, of 's avonds als een enkele dosis. De grootste dosis dient 's avonds ingenomen te worden.

Onderhoudsdosis: gewoonlijk 0,3 tot 1 mg/kg/dag. De dagelijkse dosering kan in 2-3 verdeelde doses ingenomen worden of 's avonds als een enkele dosis. De grootste dosis dient 's avonds ingenomen te worden.

Pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar:

Bij het gebruik van Epaclob bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar dient rekening te worden gehouden met de mogelijke klinische voordelen en risico's.

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Epaclob bij kinderen jonger dan 2 jaar en het mag alleen worden gebruikt onder toezicht van een kinderarts met ervaring in de behandeling van ernstige epileptische syndromen bij kinderen en moet worden gestart wanneer de patiënt in het ziekenhuis is opgenomen. Gebruik 0,1 mg/kg/dag en titreer zeer langzaam omhoog (niet vaker dan om de 5 dagen) om het vereiste klinische effect te bereiken, in verdeelde doses tweemaal daags.

De maximale dagelijkse dosis is 60 mg per dag voor kinderen > 6 jaar en 30 mg per dag voor kinderen in een jongere leeftijdsgroep (6 maanden tot 5 jaar).

Ouderen:

Bij oudere patiënten van > 65 jaar kunnen een verhoogde respons en verhoogde vatbaarheid voor

bijwerkingen optreden, waardoor deze patiënten lage initiële doses vereisen met geleidelijke verhogingen onder nauwlettende observatie totdat het vereiste klinische effect bereikt wordt of bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De dagelijkse dosis kan als afzonderlijke doses of als een enkele dosis 's avonds worden ingenomen.

Lever- en nierfalen

Epaclob kan gebruikt worden bij patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie zonder aanpassing van de dosis. Het product is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstig nierfalen.

Er is geen ervaring met de behandeling met clobazam bij patiënten met lichte en matige leverinsufficiëntie. Het product mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Behandeling van patiënten met nier- of leverinsufficiëntie vergt lage initiële doses en geleidelijke dosisincrementen onder nauwlettende observatie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Voor langdurige behandeling dienen lever- en nierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden.

Duur

De toestand van de patiënt dient gedurende de eerste 4 weken van de behandeling geëvalueerd te worden op potentiële tekenen en symptomen van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Nadien wordt met een regelmatige herbeoordeling om de 4 weken bepaald of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is. Indien farmacologische tolerantie optreedt, kan het van voordeel zijn de behandeling te staken en vervolgens met een lagere dosis te hervatten. Indien de dosis gedurende de dag verdeeld is, neem dan de hogere dosis 's avonds. Doses tot 30 mg clobazam kunnen eveneens 's avonds als een enkele dosis toegediend worden.

Aan het eind van de behandeling wordt aanbevolen de dosis geleidelijk te verlagen ter voorkoming van ontwenning of een reboundeffect.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

Het product kan met of zonder voedsel toegediend worden.

Dit product kan tijdens de opslag bezinken. Vóór gebruik dient de fles grondig geschud te worden.

4.3 Contra-indicaties

Epaclob mag niet gebruikt worden:

- Bij patiënten met overgevoeligheid voor benzodiazepines of voor een van de hulpstoffen van Epaclob.
- Bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholdependentie (verhoogd risico voor ontwikkeling van afhankelijkheid).
- Bij patiënten met myasthenia gravis (risico voor aggraving van spierzwakte).
- Bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie (risico voor verslechtering).
- Bij patiënten met slaapapneu (risico voor verslechtering).
- Bij patiënten met ernstige leverinsufficiënties (risico voor bevordering van encefalopathie).

- Bij vrouwen die borstvoeding geven.
- Acute vergiftiging met alcohol en substanties die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omwisseling tussen formuleringen

Bij inname van Epaclob bereikt clobazam hogere piekplasmaconcentraties dan dezelfde dosis in tabletvorm. Dit kan tot een verhoogd risico voor respiratoire depressie en sedatie leiden, hetgeen het meest merkbaar kan zijn bij omschakeling van tabletten naar dit medicijn. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij wisselen tussen clobazamformuleringen, aangezien de doses niet equivalent zijn.

Zoals bij andere anti-epileptica kunnen sommige patiënten met clobazam een toename van de frequentie van toevallen of het begin van nieuwe soorten toevallen ervaren. Deze fenomenen kunnen het gevolg zijn van een overdosis, een afname van de plasmaconcentraties van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, het voortschrijden van de aandoening of een paradox effect.

Pediatrische patiënten:

Benzodiazepines mogen niet aan kinderen worden gegeven zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak voor het gebruik ervan. Epaclob mag alleen worden gebruikt bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar oud, in uitzonderlijke situaties, wanneer er een duidelijke indicatie van epilepsie is.

Alcohol

Aanbevolen wordt dat patiënten tijdens de behandeling met clobazam geen alcohol drinken (verhoogd risico voor sedatie en andere bijwerkingen) (zie rubriek 4.5).

Geheugenverlies

Benzodiazepines kunnen bij gebruik binnen het normale dosisbereik, maar voornamelijk bij hoge doses, anterograde geheugenverlies veroorzaken. In geval van verlies of rouw kan de psychologische verwerking daarvan door benzodiazepines afgeremd worden.

Spierzwakte

Clobazam kan spierzwakte veroorzaken. Bijzondere voorzichtigheid is geboden indien clobazam wordt gebruikt bij patiënten met reeds bestaande spierzwakte, spinale of cerebellaire ataxie. Een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met myasthenia gravis of slaapapneu.

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepines – waaronder clobazam – kan tot ontwikkeling van fysieke en psychologische afhankelijkheid van deze producten leiden. Het risico voor afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling; het is tevens groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Bijgevolg dient de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2).

Verschillende factoren schijnen het risico voor verslaving te verhogen:

- duur van de behandeling
- dosis
- voorgeschiedenis van andere drugsdependenties, waaronder alcohol

Bij het staken van het gebruik van benzodiazepines, vooral indien dit abrupt gebeurt, kan stakingssyndroom of ontwenningssyndroom optreden:

Stakingssyndroom geassocieerd met een oorspronkelijke clobazambehandeling, dat tot acute terugkeer van symptomen leidt (bv. gejaagdheid, toevallen). Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingsschommelingen, angsttoestanden of slaapstoornissen en rusteloosheid.

Zodra zich fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, gaat abrupte beëindiging van de behandeling gepaard met ontwenningssymptomen (of reboundverschijnselen). Reboundverschijnselen worden gekenmerkt door het in sterkere vorm terugkeren van de symptomen die oorspronkelijk tot de behandeling met clobazam leidden. Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder hoofdpijn, slaapstoornissen, sterker dromen, extreme angsttoestanden, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid, derealisatie, depersonalisatie, hallucinaties en symptomatische psychosen (bv. delirium tremens), verdoofdheid van de ledematen, tinteling, spierpijn, tremor, zweten, misselijkheid, hyperacusie, gevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact alsook epileptische toevallen.

Een ontwenningssyndroom kan eveneens optreden bij abrupte overgang van een benzodiazepine met lange werkingsduur (bijvoorbeeld clobazam) naar een met een kortere werkingsduur.

Respiratoire depressie

De respiratoire functie moet bewaakt worden bij patiënten met chronische of acute en ernstige respiratoire insufficiëntie en een verlaging van de dosis clobazam kan noodzakelijk zijn. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn de responsiviteit voor clobazam en de vatbaarheid voor bijwerkingen verhoogd en kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. Bij langdurige behandeling moeten nier- en leverfunctie regelmatig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij ouderen dienen benzodiazepinen voorzichtig gebruikt te worden wegens het risico voor sedatie en/of spierontspanning, die het risico voor valpartijen kunnen vergroten die in deze populatie ernstige gevolgen kunnen hebben.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn zowel bij kinderen als volwassenen gerapporteerd bij clobazam tijdens de postmarketingperiode. Een meerderheid van de gerapporteerde gevallen betrof het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder anti-epileptische medicijnen die met ernstige huidreacties geassocieerd worden.

SJS/TEN kan een fatale afloop hebben. Patiënten dienen aandachtig gecontroleerd te worden op tekenen of symptomen van SJS/TEN, in het bijzonder tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Bij vermoeden van SJS/TEN moet gebruik van clobazam onmiddellijk worden stopgezet. Bij tekenen of symptomen die op SJS/TEN wijzen, mag het gebruik van dit geneesmiddel niet hervat worden en moet een alternatieve therapie worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Depressie en persoonlijkheidsstoornissen

Ontremmende effecten kunnen op verschillende wijzen tot uiting komen. Bij depressieve patiënten kan zelfmoord in de hand worden gewerkt en agressief gedrag tegenover de eigen persoon en anderen kan veroorzaakt worden. Bijgevolg is uiterste voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van benzodiazepinen aan patiënten met persoonlijkheidsstoornissen.

Suïcidaal denkpatroon en gedrag

Suïcidaal denkpatroon en gedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties met anti-epileptica behandeld zijn. Een meta-analyse van gerandomiseerde, met placebo's gecontroleerde studies van anti-epileptische geneesmiddelen heeft eveneens een licht verhoogd risico voor suïcidale denkpatronen en gedragingen aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij clobazam niet uit.

Bijgevolg dienen patiënten gecontroleerd te worden op tekenen van suïcidale denkpatronen en gedragingen en moet een gepaste behandeling overwogen worden. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten geadviseerd worden medisch advies in te winnen indien tekenen van suïcidale denkpatronen en gedragingen optreden.

Psychiatrische en paradoxe reacties

Het optreden van reacties zoals rusteloosheid, gejaagdheid, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, razernij, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere negatieve gedragseffecten is bekend bij het gebruik van benzodiazepinen. (zie rubriek 4.8.) Indien dit zich voordoet, moet het gebruik van het geneesmiddel beëindigd worden. Deze reacties komen frequenter voor bij kinderen en oudere patiënten.

Langzame metabolisierders van CYP2C19

Bij langzame metabolisierders van CYP2C19 waren de niveaus van N-desmethylclobazam in het plasma 9-maal hoger en in de urine 2- tot 3-maal hoger dan bij snelle metabolisierders van CYP2C19. Aangezien dit tot meer bijwerkingen kan leiden, kan een dosisaanpassing van clobazam noodzakelijk zijn (bv. lage aanvangsdosis met voorzichtig titreren van de dosis (zie rubriek 5.2)).

Tolerantie bij epilepsie

Bij de behandeling van epilepsie met benzodiazepinen – waaronder clobazam – moet de mogelijkheid van een vermindering van de anticonvulsieve werkzaamheid (ontwikkeling van tolerantie) in de loop van de behandeling in overweging genomen worden.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en benzodiazepinen

Gelijktijdig gebruik van clobazam en opioïden kan tot sedatie, respiratoire depressie, coma en de dood leiden. Wegens deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepinen zoals clobazam met opioïden voorbehouden worden voor patiënten bij wie geen alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Indien besloten wordt clobazam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste werkzame dosis gebruikt worden en de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit opzicht strekt het informeren van patiënten en hun zorgverleners (waar van toepassing) zeer tot aanbeveling, opdat zij zich van deze symptomen bewust zijn (zie rubriek 4.5.).

Hulpstoffen in de formulering

-Sorbitol: er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende

producten die sorbitol (of fructose) bevatten en de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van andere geneesmiddelen die oraal worden toegediend bij gelijktijdig gebruik.

- Natriummethylhydroxybenzoaat (E219) en natriumpropylhydroxybenzoaat (E217): kunnen allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd).

-Natrium: dit geneesmiddel bevat 3,33 mg natrium per ml suspensie, overeenkomend met 10% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

Propyleenglycol:

- Dit geneesmiddel bevat 4,825 mg propyleenglycol per ml suspensie. Gelijktijdige toediening met elk substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bij pasgeborenen ernstige bijwerkingen veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interactie:

Kalmerende middelen voor het centrale zenuwstelsel

Vooraf wanneer clobazam in hoge doses wordt toegediend, kan een versterking van de kalmerende werking op het centrale zenuwstelsel optreden in geval van gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anticonvulsieve medicatie, anesthetica en sedatieve antihistaminen. Bijzondere voorzichtigheid is eveneens noodzakelijk indien clobazam wordt toegediend in gevallen van vergiftiging met dergelijke substanties of met lithium.

Narcotische analgetica

Indien clobazam gelijktijdig met narcotische analgetica gebruikt wordt, kan potentiële euforie verhoogd worden; dit kan tot versterkte psychologische afhankelijkheid leiden.

Opioïden

Het gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen zoals clobazam met opioïden verhoogt het risico voor sedatie, respiratoire depressie, coma en de dood wegens het additieve kalmerende effect op het CZS. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Spierontspannende middelen

De effecten van spierontspannende middelen, analgetica en distikstofoxide kunnen versterkt worden.

Farmacokinetische interactie:

Alcohol

Gelijktijdige consumptie van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen (zie rubriek 5.2) en zodoende de effecten van clobazam versterken (bv. sedatie) (zie rubriek 4.5). Dit beïnvloedt tevens de vaardigheid om auto te rijden of machines te gebruiken (zie rubriek 4.7).

Anticonvulsiva

Toevoeging van clobazam aan gevestigde anticonvulsieve medicatie (bv. fenytoïne, valproïnezuur) kunnen een verandering in de plasmaniveaus van deze geneesmiddelen veroorzaken. De dosering van clobazam dient bepaald te worden door het EEG en de plasmaniveaus van de andere gecontroleerde geneesmiddelen te observeren.

CYP2C19-remmers

Sterke en matige remmers van CYP2C19 kunnen tot een blootstelling aan N-desmethylclobazam (N-CLB) leiden, de actieve metaboliet van clobazam. Dit kan het risico voor dosisgebonden bijwerkingen verhogen. Dosisaanpassing van clobazam kan noodzakelijk zijn indien tezamen toegediend met sterke (bv. fluconazol, fluvoxamine, ticlopidine) of gematigde (bv. omeprazol) CYP2C19-remmers (zie rubriek 5.2).

CYP2D6-substraten

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer. Clobazam verhoogde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme en de piekconcentratie van dextromethorfan met respectievelijk 90% en 59%, hetgeen zijn inhibitie van CYP2D6 in vivo weerspiegelt. Dosisaanpassing van door CYP2D6 gemetaboliseerde geneesmiddelen (bv. dextromethorfan, pimozide, nebivolol) kan noodzakelijk zijn.

CYP3A4-substraten

Clobazam verlaagde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme en de piekconcentratie van midazolam met respectievelijk 27% en 24% en verhoogde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme en de piekconcentratie van de metaboliet 1-hydroxymidazolam respectievelijk 4-voudig en 2-voudig. Dosisaanpassing van geneesmiddelen die primair door CYP3A4 (midazolam) gemetaboliseerd worden, is in het algemeen niet noodzakelijk bij gelijktijdig gebruik met clobazam.

CYP3A4-remmer

Gelijktijdige toediening van 400 mg ketoconazol (CYP3A4-remmer) verhoogde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme van clobazam met 54% zonder effect op de piekconcentratie. Deze veranderingen gelden niet als klinisch relevant. Dosisaanpassing van clobazam is niet noodzakelijk indien toegediend met een CYP3A4-remmer (bv. ketoconazol).

Cannabidiol

Er bestaat een bidirectionele farmacokinetische interactie tussen cannabidiol en clobazam, die tot verhogingen leidt van de bloedsomloopniveaus van hun respectieve actieve metabolieten, 7-OH-CBD (ongeveer 1,5-maal) en N-CLB (ongeveer 3-maal). Bijgevolg kunnen dosisaanpassingen van cannabidiol of clobazam vereist zijn.

Stiripentol

Stiripentol verhoogt de plasmaniveaus van clobazam en zijn actieve metaboliet N-desmethylclobazam middels inhibitie van CYP3A en CYP2C19. Observatie van de niveaus in het bloed wordt aanbevolen vóór initiatie van stiripentol en nadien zodra een stationaire concentratie bereikt is, d.w.z. na ongeveer 2 weken. Klinische observatie wordt aanbevolen en dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn.

Fenytoïne en carbamazepine kunnen een toename veroorzaken van de metabolische omzetting van clobazam naar de actieve metaboliet N-desmethylclobazam.

Hormonale voorbehoedsmiddelen

Clobazam is een zwakke CYP3A4-activator. Aangezien sommige hormonale voorbehoedsmiddelen door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, kan hun werkzaamheid verminderd worden indien toegediend met clobazam. Tijdens het gebruik van clobazam worden aanvullende, niet-hormonale vormen van anticonceptie aanbevolen.

Een farmacokinetische populatieanalyse wees erop dat clobazam de blootstelling van valproïnezuur (een CYP2C9/2C19-substraat) of lamotigrine (een UGT-substraat) niet beïnvloedde.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens uit cohortstudies heeft geen bewijs geleverd van het optreden van grote misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel in bepaalde patiëntcontroleonderzoeken gevallen van hazenlip en gespleten verhemelte werden gerapporteerd.

Clobazam wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen voorbehoedsmiddelen gebruiken.

Clobazam gaat over in de placenta. Studies bij dieren hebben giftigheid ten aanzien van de voortplanting aangetoond (zie rubriek 5.3). Vruchtbare vrouwen moeten op de hoogte worden gesteld van de risico's en voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

Vruchtbare vrouwen moeten worden verzocht contact met hun arts op te nemen betreffende het staken van het product indien ze zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden. Indien behandeling met clobazam wordt voortgezet, dient het product in de laagste werkzame dosis te worden ingezet.

Gevallen van verminderde foetale beweging en variabel foetaal hartritme zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Indien clobazam tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens het baren wordt toegediend, zijn effecten op de boreling te verwachten, zoals respiratoire depressie (waaronder ademhalingsproblemen en apneu), tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie en problemen met het voeden van de pasgeborene (zogeneten 'floppy infant-syndroom').

Daarenboven kunnen kinderen die geboren werden uit moeders die tijdens de latere stadia van de zwangerschap benzodiazepinen hebben ingenomen, fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en het risico lopen op het ontwikkelen van een ontwenningsyndroom tijdens de postnatale periode. Gepaste observatie van de pasgeborene tijdens de postnatale periode wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Clobazam wordt in de moedermelk afgescheiden en ten gevolge van een lange halfwaardetijd van clobazam en zijn voornaamste metaboliet desmethylclobazam bestaat er een risico voor accumulatie. Bijgevolg dient clobazam niet aan borstvoeding gevende moeders te worden gegeven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar betreffende de effecten van clobazam op de menselijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Clobazam heeft grote invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sedatie, geheugenverlies, verstoorde concentratie en verstoorde spierwerking kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen negatief beïnvloeden. Het valt niet aan te bevelen voertuigen te besturen of machines te bedienen die bijzondere aandacht of concentratie vergen, totdat is vastgesteld dat de vaardigheid om deze activiteiten uit te oefenen niet beïnvloed wordt.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties van bijwerkingen worden als volgt gerangschikt:

Zeer vaak (> 1/10), Vaak (\geq 1/100, < 1/10), Soms (\geq 1/1000, < 1/100), Zelden (\geq 1/10.000, < 1/1000), Zeer zelden (< 1/10.000), geschat aan de hand van de beschikbare gegevens.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • verminderde eetlust
Psychische stoornissen	
<i>Vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • prikkelbaarheid • agressie • rusteloosheid • depressie (latente depressie kan tot uiting komen) • tolerantie voor geneesmiddelen¹ • gejaagdheid
<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • abnormaal gedrag • verwardheid • angsttoestanden • wanen • nachtmerrie • verlies van libido^{2,3}
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • afhankelijkheid¹ • initiële slapeloosheid • woede • hallucinaties • psychotische stoornis • slechte slaapkwaliteit • suïcidale denkpatronen • staking van de therapie kan tot ontwenings- of reboundverschijnselen leiden (zie rubriek 4.4). Misbruik van benzodiazepinen is gerapporteerd.
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • slaperigheid⁴
<i>Vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • sedatie • duizeligheid • aandachtstoornis • langzame spraak/dysartrie/spraakstoornis^{2,3} • hoofdpijn • tremor • ataxie

<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • emotionele armoede • geheugenverlies (kan met abnormaal gedrag gepaard gaan), • geheugenbeperking • anterograad geheugenverlies⁵
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • cognitieve stoornis • gewijzigde bewustzijnstoestand⁶ • nystagmus² • loopstoornis^{2,3}
Oogaandoeningen	
<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • dubbelzien^{2,3}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • respiratoire depressie, falen van de ademhaling in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande gecompromitteerde ademhalingsfunctie, bv. bij patiënten met bronchiale <i>astma of hersenletsel</i> (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • droge mond • obstipatie • misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • huiduitslag
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • lichtgevoeligheidsreactie • netelroos • syndroom van Stevens-Johnson • toxische epidermale necrolyse (waaronder enkele gevallen met fatale afloop)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • spierkramp • spierzwakte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • vermoeidheid⁴
<i>Onbekend:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • langzame respons op stimuli • hypothermie
<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • gewichtstoename^{2,3}
Letsel, vergiftiging en complicaties van ingrepen	
<i>Soms:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • vallen

1. in het bijzonder tijdens langdurig gebruik (zie rubriek 4.4)

2. in het bijzonder bij hoge doses of langdurige behandeling

3. is omkeerbaar
4. in het bijzonder bij aanvang van de behandeling en wanneer hogere doses gebruikt worden
5. in het normale dosisbereik, maar in het bijzonder bij hoge dosisniveaus
6. in het bijzonder bij oudere patiënten; kan met ademhalingsstoornissen gepaard gaan

Zoals bij andere benzodiazepinen moet het therapeutische voordeel afgewogen worden tegen het risico voor gewenning en afhankelijkheid bij langdurig gebruik.

Meldingen van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering van benzodiazepinen uit zich meestal in verschillende graden van depressie van het centrale zenuwstelsel, gaande van slaperigheid tot coma. In milde gevallen omvatten de symptomen slaperigheid, geestelijke verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden de dood omvatten. Zoals bij andere benzodiazepinen is overdosering gewoonlijk geen bedreiging voor het leven, behalve indien gecombineerd met andere sedativa van het CZS (waaronder alcohol).

Voor de beheersing van overdosering wordt aanbevolen dat rekening gehouden wordt met de mogelijkheid dat er meerdere actieve stoffen bij betrokken zijn.

Intraveneuze toediening van vloeistoffen en algemene ondersteunende maatregelen kunnen als hulpmiddel gebruikt worden benevens het observeren van het bewustzijn, de ademhaling, het hartritme en de bloeddruk. Er moet actieve kool gegeven worden om de absorptie te verminderen.

Er moet apparatuur beschikbaar zijn ter behandeling van complicaties zoals belemmering van de luchtwegen of ademhalingsproblemen.

Hypotensie kan met een plasmavervangingsmiddel en indien noodzakelijk met sympathicomimetica behandeld worden.

Secundaire eliminatie van clobazam (door geforceerde urineafscheiding of hemodialyse) is niet doeltreffend.

Het gebruik van flumazenil als benzodiazepineantagonist dient overwogen te worden.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: benzodiazepinederivaten

ATC-code: N05BA09

Clobazam is een 1,5-benzodiazepine en de farmacodynamische activiteit heeft vergelijkbare kwaliteiten als andere samenstellingen van deze categorie:

- Spierontspannend
- Anxiolytisch
- Sedatief
- Hypnotisch
- Anticonvulsief
- Amnestisch.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na toediening van Epaclob wordt clobazam spoedig en uitgebreid geabsorbeerd. De tijd tot de piekplasmaconcentratie (T_{max}) wordt gemiddeld (mediaan) na 0,67 uur bereikt (van 0,667 u tot 1,667 u).

De absorptie van clobazam is nagenoeg compleet na orale toediening.

Het piekplasmaniveau van clobazam na orale toediening van Epaclob 2 mg/ml lag hoger dan datgene dat geobserveerd werd na toediening van een referentietablet van 10 mg in een gerandomiseerde cross-overstudie naar het bio-equivalent met één dosis (mediaan C_{max} 267,5 ± 64,5 ng/ml en 220,4 ± 49,9 ng/ml respectievelijk).

Gelijktijdige inname van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen.

Distributie

Na een enkele dosis van 20 mg clobazam werd tussen individuen een opmerkelijke variabiliteit in de maximale plasmaconcentraties (222 – 709 ng/ml) waargenomen na 0,25 tot 4 uur. Clobazam is lipofiel en verspreidt zich vlug door het lichaam. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het blijkbaar volume van de distributie in stationaire toestand ongeveer 102 L en is onafhankelijk van de concentratie binnen het therapeutische bereik. Ongeveer 80 – 90% van clobazam wordt aan plasma-eiwitten gebonden.

Clobazam accumuleert ongeveer 2-3-voudig tot de stationaire situatie, terwijl de actieve metaboliet N-desmethylclobazam (N-CLB) ongeveer 20-voudig accumuleert na toediening van clobazam tweemaal daags. De stationaire concentraties worden binnen ongeveer 2 weken bereikt.

Metabolisme

Clobazam wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Metabolisme van clobazam geschiedt primair door hepatische demethylatie tot N-desmethylclobazam (N-CLB), gemedieerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C19 en CYP2B6. N-CLB is een actieve metaboliet en de voornaamste circulerende metaboliet die in menselijk plasma wordt aangetroffen. N-CLB ondergaat verdere biotransformatie in de lever om 4-hydroxy-N-desmethylclobazam te vormen, primair gemedieerd door CYP2C19. Langzame metaboliseerders van CYP2C19 vertonen een 5-maal hogere plasmaconcentratie aan N-CLB in vergelijking met snelle metaboliseerders.

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer. Gelijktijdige toediening met dextromethorfan leidde tot toenamen met 90% van het gebied onder de plasmaverdwijningskromme en met 59% van de piekconcentratie van dextromethorfan. Gelijktijdige toediening van 400 mg ketoconazol (CYP3A4-remmer) verhoogde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme van clobazam met 54% zonder effect op de piekconcentratie.

Clobazam verlaagde het gebied onder de plasmaverdwijningskromme en de piekconcentratie van midazolam met respectievelijk 27% en 24% en verhoogde het gebied onder de

plasmaverdwijningskromme en de piekconcentratie van de metaboliet 1-hydroxymidazolam respectievelijk 4-voudig en 2-voudig. Dit activeringsniveau vergt geen dosisaanpassing van geneesmiddelen die primair door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, indien gelijktijdig met clobazam gebruikt.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werden de halfwaardetijden van de plasma-eliminatie van clobazam en N-CLB op respectievelijk 36 uur en 79 uur geschat. Clobazam wordt hoofdzakelijk door hepatische biotransformatie geklaard met daaropvolgende eliminatie door de nieren.

In een massabalansstudie werd ongeveer 80% van de toegediende dosis in de urine gerecupereerd en ongeveer 11% in de feces. Minder dan 1% ongewijzigd clobazam en minder dan 10% ongewijzigd N-CLB wordt door de nieren afgescheiden.

Risico lopende populaties: borstvoeding

Clobazam passeert de placentabarière en wordt in moedermelk aangetroffen. Uit zowel foetaal bloed als moedermelk kunnen farmacologisch actieve concentraties gerecupereerd worden.

Ouderen

Oudere personen zijn vatbaar voor een lagere klaring na orale toediening. De terminale halfwaardetijd wordt verhoogd en het distributievolume neemt toe. Dit kan na meerdere toedieningen een grotere clobazamaccumulatie veroorzaken dan bij jongere mensen. Leeftijd schijnt eveneens de klaring en accumulatie van de actieve metaboliet bij oudere patiënten te beïnvloeden.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverziekte worden het distributievolume en de terminale halfwaardetijd van clobazam verhoogd.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt de concentratie van clobazam in het plasma af, waarschijnlijk wegens een beperkte absorptie van het geneesmiddel. De terminale halfwaardetijd is grotendeels onafhankelijk van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Chronische toxiciteit

Onderzoeken op ratten werden tot 18 maanden uitgevoerd met dagelijkse doses tot 1.000 mg/kg lichaamsgewicht. In het dosisbereik van 12-1.000 mg/kg lichaamsgewicht trad een dosisafhankelijke verlaging van de spontane activiteit op en in de groep met de hoogste dosis werden lichte gewichtstoename, respiratoire depressie en hypothermie waargenomen.

Onderzoeken op honden werden gedurende perioden tot 12 maanden uitgevoerd. Bij een dagelijkse dosis van 2,5-80 mg/kg lichaamsgewicht werden aanvankelijk dosisafhankelijke sedatie, slaperigheid, ataxie en lichte tremor geobserveerd. Later waren deze symptomen nagenoeg verdwenen.

Bij apen werden vergelijkbare dosisafhankelijke reacties geobserveerd in studies tot 12 maanden met dagelijkse doses van 2,5-20 mg/kg lichaamsgewicht.

Mutageniciteit

Er zijn geen genotoxische of mutagene effecten van clobazam aangetoond.

Carcinogeniciteit

In een studie naar carcinogeniciteit werd een significante toename van de incidentie van thyroïdaal follikelceladenoom geobserveerd bij ratten in de groep met de hoogste dosis (100 mg / kg lichaamsgewicht).

Zoals andere benzodiazepinen activeert clobazam de schildklier bij ratten. Deze veranderingen zijn niet geobserveerd in studies met andere soorten.

Teratogeniciteit

Studies met muizen, ratten en thalidomidegevoelige konijnen met dagelijkse doses tot 100 mg/kg lichaamsgewicht leverden geen bewijs van teratogene effecten.

In een andere studie waarin clobazam (150, 450 of 750 mg/kg/dag) oraal werd toegediend aan zwangere ratten tijdens de organogenese waren de embryofetale mortaliteit en het optreden van foetale skeletvariëaties bij alle doses verhoogd. Het effect van een lage dosis op ontwikkelingstoxiciteit bij ratten (150 mg/kg/dag) ging gepaard met een lagere plasmablootstelling (gebied onder de plasmaverdwijningskromme) aan clobazam en desmethylclobazam dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen menselijke dosis van 80 mg/dag. Orale toediening van clobazam (10, 30 of 75 mg/kg/dag) aan zwangere konijnen tijdens de organogenese leidde tot verlaagd foetaal gewicht en verhoogde incidentie van foetale misvormingen (visceraal en skeletaal) bij gemiddelde en hoge doses en een toename van de embryofetale mortaliteit bij de hoogste dosis. De incidentie van foetale variëaties was bij alle doses verhoogd. De hoogste geteste dosis ging gepaard met ernstige maternale toxiciteit (mortaliteit). Het niveau zonder waarneembaar schadelijk effect (NOAEL) voor de embryofetale toxiciteit bij konijnen (10 mg/kg/dag) ging gepaard met een lagere plasmablootstelling aan clobazam en N-desmethylclobazam dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen menselijke dosis van 80 mg/dag.

Tevens leidde orale toediening van clobazam (50, 350 of 750 mg/kg/dag) aan ratten gedurende de zwangerschap en tijdens de lactatie tot een verhoogde embryofetale mortaliteit bij de hoge dosis, verminderde overleving van de worp bij gemiddelde en hoge doses en veranderingen in het gedrag van de worp (bewegingsactiviteit) bij alle doses. Het effect van een lage dosis op de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten (50 mg/kg/dag) ging gepaard met lagere plasmablootstellingen aan clobazam en N-desmethylclobazam dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen menselijke dosis van 80 mg/dag.

Vruchtbaarheid

In vruchtbaarheidsstudies bij muizen met dagelijkse doses van 200 mg/kg lichaamsgewicht en ratten met dagelijkse doses van 85 mg/kg lichaamsgewicht werd geen effect op de vruchtbaarheid en zwangerschap waargenomen.

In een andere vruchtbaarheidsstudie waarin clobazam (50, 350 of 750 mg/kg/dag) oraal werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke ratten vóór en tijdens de paring en voortgezet bij vrouwelijke ratten tot dag 6 van de drachtigheid bedroeg het niveau zonder (NOAEL) op de vruchtbaarheid en vroege foetale ontwikkeling bij ratten 750 mg/kg/dag en ging dit gepaard met een lagere plasmablootstelling (gebied onder de plasmaverdwijningskromme) van clobazam en zijn voornaamste actieve metaboliet, N-desmethylclobazam, dan bij mensen bij de maximaal aanbevolen menselijke dosis van 80 mg/kg/dag.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol (E420)

Xanthaangom (E415)

Acesulfaamkalium (E950)
Frambozenaroma (bevat propyleenglycol)
Natriumpropylhydroxybenzoaat
(E217)Natriummethylhydroxybenzoaat (E219)
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat
Natriumdiwaterstoffosfaatdihydraat
Water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
28 dagen na opening

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

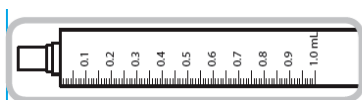
6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen flessen, afgesloten met verzegelde schroefdoppen uit HDPE-plastic, die moeilijk te openen zijn voor kinderen.

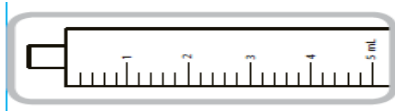
De fles is in een kartonnen doos verpakt met een PP-spuit van 5 ml met een adapter en een PP-maatbeker van 30 ml alsook de bijsluiters voor zowel Epaclob 1 mg/ml, als Epaclob 2 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik.

De fles heeft slechts een extra spuit van 1 ml voor de sterkte van 1 mg/ml. Een spuit van 1 ml wordt geleverd met de verpakking van 100 ml en 150 ml en is bedoeld voor patiënten die kleine doses van minder dan 1 ml nodig hebben.

De spuit van 5 ml wordt gebruikt voor ieder volume tussen 0,5 ml en 5 ml. De spuit van 1 ml wordt gebruikt voor ieder volume tussen 0,1 ml en 1 ml. De maatbeker van 30 ml wordt gebruikt voor ieder volume tussen 5 ml en 30 ml. De maatbeker van 30 ml wordt uitsluitend gebruikt voor dosering met een increment van 5 ml. Voor volumes die geen increment zijn van 5 ml, dient een combinatie van de hulpmiddelen gebruikt te worden met het oog op een accurate dosering.



Bij de spuit van 1 ml is ieder genummerd increment 0,1 ml, overeenkomend met 0,1 mg van Epaclob 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik. De intermediaire incrementen zijn 0,05 ml, overeenkomend met 0,05 mg van 1 mg/ml suspensie voor oraal gebruik. De kleinere incrementen zijn 0,01 ml, overeenkomend met 0,01 mg van 1 mg/ml suspensie voor oraal gebruik.



Spuit van 5 ml: ieder genummerd increment is 1 ml.

- Voor 1 mg/ml suspensie voor oraal gebruik komt ieder genummerd increment overeen met 1 mg Epaclob. De kleinere incrementen zijn 0,2 ml of 0,2 mg van Epaclob 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik.
- Voor 2 mg/ml suspensie voor oraal gebruik komt ieder genummerd increment overeen met 2 mg Epaclob. De kleinere incrementen zijn 0,4 ml of 0,4 mg van Epaclob 2 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik



Maatbeker van 30 ml: ieder genummerd increment is 5 ml.

- Voor 1 mg/ml suspensie voor oraal gebruik komt ieder increment overeen met 5 mg Epaclob.
- Voor 2 mg/ml suspensie voor oraal gebruik komt ieder increment overeen met 10 mg Epaclob.

Verpakkingsgrootten: 100 ml, 150 ml en 250 ml.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Dit product kan tijdens de opslag bezinken. Schud de fles grondig vóór gebruik.

De doos die dit geneesmiddel bevat, bevat een doseerspuit van 5 ml, een doseeradapter en een maatbeker van 30 ml. Voor Epaclob 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik wordt een spuit van 1 ml geleverd bij de verpakkingsgrootte van 100 ml en 150 ml.

**7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Ethypharm
194 Les Bureaux De La Colline - Bâtiment D
92213 Saint-Cloud CEDEX
Frankrijk

**8 NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

RVG 126114 (1mg/ml)
RVG 126115 (2 mg/ml)

**9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE
VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juni 2021

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST