

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clobazam Essential Pharmaceuticals 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml suspensie bevat 1 mg clobazam.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 1 ml suspensie bevat 2 mg natriumbenzoaat (E 211).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor oraal gebruik

Kleurloze, licht troebele vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clobazam Essential Pharmaceuticals kan als aanvullende therapie voor epilepsie worden gebruikt bij volwassenen en kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden, wanneer de standaardbehandeling met één of meer anti-epileptica faalt.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van epilepsie in combinatie met één of meerdere andere anti-epileptica

Volwassenen

Er wordt een startdosis van 5–15 mg/dag aanbevolen. Indien nodig kan de dosis geleidelijk naar behoefte 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 moet worden ingenomen. Een enkele dosis tot 30 mg kan 's avonds worden ingenomen.

Pediatrische patiënten

Indien voorgeschreven voor kinderen vereist de behandeling lage aanvangsdoses en geleidelijke dosisverhogingen onder nauwlettende observatie, aangezien er zich een verhoogde of paradoxale respons op de behandeling kan voordoen. Bij een verergering van insulden, status epilepticus, vermoedelijke niet-naleving van de behandeling of vermoedelijke toxiciteit kan de plasmaconcentratie van het geneesmiddel worden gemeten.

Pediatrische patiënten van 6 maanden–2 jaar

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van Clobazam Essential Pharmaceuticals beneden de leeftijd van 2 jaar en het mag alleen worden gebruikt onder toezicht van een kinderarts met ervaring in de behandeling van ernstige epilepsiesyndromen bij kinderen.

Gebruik 0,1 mg/kg/dag en verhoog de dosis zeer langzaam (niet vaker dan om de 5 dagen) stapsgewijs in verdeelde doses tweemaal daags om het vereiste klinische effect te bereiken.

Pediatrische patiënten van 2–5 jaar

Aanvangsdosis: 0,1 mg/kg/dag.

Onderhoudsdosis: De dosis kan langzaam worden verhoogd in stappen van 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag met tussenpozen van 7 dagen, totdat het vereiste klinische effect wordt bereikt of er bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Gebruikelijke onderhoudsdosis: 0,3 tot 1 mg/kg/dag.

De maximale dagelijkse dosis is 30 mg per dag voor kinderen 2–5 jaar.

De dagelijkse dosering kan in verdeelde doses 2–3 maal per dag of als een enkele dosis 's avonds worden ingenomen. De grootste dosis moet 's avonds worden ingenomen. Enkele doses mogen niet hoger zijn dan 1 mg/kg.

Kinderen van ≥ 6 jaar

Aanvangsdosis: 5 mg/dag

Onderhoudsdosis: De dosis kan langzaam worden verhoogd in stappen van 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag met tussenpozen van 7 dagen, totdat het vereiste klinische effect wordt bereikt of er bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Gebruikelijke onderhoudsdosis: 0,3 tot 1 mg/kg/dag. De dagelijkse dosering kan in 2–3 doses worden verdeeld of als een enkele dosis 's avonds. De grootste dosis moet 's avonds worden ingenomen. Enkele doses mogen niet hoger zijn dan 1 mg/kg of 30 mg.

De maximale dagelijkse dosis is 60 mg per dag voor kinderen ≥ 6 jaar.

Ouderen (> 65 jaar)

Bij oudere patiënten van > 65 jaar kan er een verhoogde respons en verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen zijn. Deze patiënten vereisen bijgevolg lage aanvangsdoses met geleidelijke verhogingen onder nauwlettende observatie totdat het vereiste klinische effect wordt bereikt of er bijwerkingen optreden (zie rubrieken 4.4 en 4.8). De dagelijkse dosering kan in verdeelde doses of als een enkele dosis 's avonds worden ingenomen. De grootste dosis (die niet hoger dan 30 mg mag zijn) moet 's avonds worden ingenomen.

Leverinsufficiëntie

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

Behandeling van patiënten met leverinsufficiëntie vereist lage aanvangsdoses en geleidelijke dosisverhogingen onder nauwlettende observatie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij langdurige behandeling moet de leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Nierinsufficiëntie

Clobazam Essential Pharmaceuticals kan worden gebruikt voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie zonder dosisaanpassing. Het product wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

Behandeling van patiënten met nierinsufficiëntie vereist lage aanvangsdoses en geleidelijke dosisverhogingen onder nauwlettende observatie (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij langdurige behandeling moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd.

Duur

De toestand van de patiënt moet na een periode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig opnieuw worden beoordeeld om na te gaan of de behandeling moet worden voortgezet. Bij een verlies van werkzaamheid door gewenning aan het geneesmiddel kan het heilzaam zijn de behandeling te onderbreken en met een lagere dosis te hervatten. Het is raadzaam om aan het einde van de behandeling de dosering geleidelijk te verlagen (ook bij patiënten met onvoldoende respons), aangezien het risico op onthoudingsfenomenen/reboundfenomenen groter is na abrupte stopzetting van de behandeling.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor oraal gebruik.

Dit product kan tijdens de bewaring bezinken.

Schud de fles goed gedurende ongeveer 15 seconden en draai de fles ondersteboven. Controleer de transparantie van de bodem. Er mag geen neerslag of aangekoekt bezinksel zichtbaar zijn op de bodem van de fles.

4.3 Contra-indicaties

Clobazam Essential Pharmaceuticals mag niet worden gebruikt:

- bij patiënten met overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- bij patiënten met een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholafhankelijkheid (verhoogd risico op het ontstaan van afhankelijkheid).
- bij patiënten met myasthenia gravis (risico op verergering van spierzwakte).
- bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie (risico op verslechtering).
- bij patiënten met slaapapneusyndroom (risico op verslechtering).
- bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (risico op het uitlokken van encefalopathie).
- bij vrouwen die borstvoeding geven.
- bij patiënten met acute intoxicatie met alcohol en middelen die op het centraal zenuwstelsel werken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wisselen tussen formuleringen

Bij inname van Clobazam Essential Pharmaceuticals bereikt clobazam hogere piekplasmaconcentraties dan dezelfde dosis in tabletvorm. Dit kan tot een verhoogd risico op ademhalingsdepressie en sedatie leiden, hetgeen het meest merkbaar kan zijn bij omschakeling van tabletten naar dit geneesmiddel. Bovendien kan de minimale plasmaconcentratie bij *steady state* ($C_{\min,ss}$) lager zijn in vergelijking met de tabletformulering, wat tot een verhoogd risico op een verminderde controle van insulsten kan leiden. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij het wisselen tussen verschillende formuleringen van clobazam, aangezien de doses niet equivalent zijn.

Zoals bij andere anti-epileptica kunnen sommige patiënten een toename van de frequentie van insulsten of het ontstaan van nieuwe soorten insulsten ervaren met clobazam. Deze fenomenen kunnen het gevolg zijn van overdosering, een afname van de plasmaconcentratie van gelijktijdig gebruikte anti-epileptica, het voortschrijden van de aandoening of een paradoxaal effect.

Alcohol

Aanbevolen wordt dat patiënten tijdens de behandeling met clobazam afzien van het drinken van alcohol (verhoogd risico op sedatie en andere bijwerkingen) (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met een acute alcoholintoxicatie (zie rubriek 4.3).

Amnesie

Benzodiazepines kunnen bij gebruik in het normale dosisbereik, maar vooral bij hoge doses, anterograde amnesie veroorzaken. Bij verlies of rouw kan de psychologische verwerking afgeremd worden door benzodiazepines.

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 slaapapneusyndroom (zie rubriek 4.3).

Afhankelijkheid

Gebruik van benzodiazepines zoals clobazam kan leiden tot het ontstaan van fysieke en psychologische afhankelijkheid van deze producten. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling; het is tevens groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugmisbruik. Daarom moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Verschillende factoren lijken het risico op verslaving te verhogen:

- duur van de behandeling
- dosis
- voorgeschiedenis van andere drugsafhankelijkheid, waaronder alcohol.

Wanneer het gebruik van benzodiazepines wordt stopgezet, in het bijzonder als dit plotseling gebeurt, kan er een stakingssyndroom of onthoudingssyndroom optreden:

stakingssyndroom bij een oorspronkelijke behandeling met clobazam dat tot een acute terugkeer van symptomen leidt (bijv. agitatie, insulten). Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingsveranderingen, angst- of slaapstoornissen en rusteloosheid.

Zodra er fysieke afhankelijkheid is ontstaan, gaat abrupte beëindiging van de behandeling gepaard met onthoudingsverschijnselen (of reboundfenomenen). Reboundfenomenen worden gekenmerkt door een terugkeer in versterkte vorm van symptomen die oorspronkelijk aanleiding gaven tot de behandeling met clobazam. Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder hoofdpijn, slaapstoornissen, meer dromen, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en opwinding, derealisatie, depersonalisatie, hallucinaties en symptomatische psychosen (bijv. “onthoudingsdelier”), doof gevoel van ledematen, tintelen, spierpijn, tremor, zweten, misselijkheid, hyperacusis, gevoeligheid voor licht, geluid en fysiek contact alsook epileptische insulten.

Een onthoudingssyndroom kan eveneens optreden bij abrupte omschakeling van een benzodiazepine met een lange werkingsduur (bijv. clobazam) naar één met een korte werkingsduur.

Ademhalingsdepressie

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

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie zijn de responsiviteit voor clobazam en de gevoeligheid voor bijwerkingen verhoogd en kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.3). Bij langdurige behandeling moeten de nier- en leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

Ouderen

Bij ouderen moeten benzodiazepines met voorzichtigheid worden gebruikt wegens het risico op sedatie en/of spierontspanning waardoor het risico op vallen kan toenemen (zie rubriek 4.8), met vaak

ernstige gevolgen bij deze populatie. Bij oudere patiënten > 65 jaar kan er een verhoogde respons en verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen zijn (zie rubriek 4.2).

Ernstige huidreacties

Nadat clobazam op de markt is gebracht, zijn er ernstige huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gemeld bij zowel kinderen als volwassenen (zie rubriek 4.8). Bij de meeste gemelde gevallen was er sprake van gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder anti-epileptica die in verband zijn gebracht met ernstige huidreacties.

SJS/TEN kunnen een fatale afloop hebben. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van SJS/TEN, in het bijzonder tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Bij een vermoeden van SJS/TEN moet het gebruik van clobazam onmiddellijk worden stopgezet. Bij tekenen of symptomen die op SJS/TEN wijzen, mag het gebruik van dit geneesmiddel niet worden hervat en moet een alternatieve therapie worden overwogen.

Depressie en persoonlijkheidsstoornissen

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

Suïcidaal denkpatroon en gedrag

Suïcidaal denkpatroon en gedrag zijn gemeld bij patiënten die voor verschillende indicaties met anti-epileptica werden behandeld. Een meta-analyse van gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken met anti-epileptica heeft eveneens aangetoond dat er een licht verhoogd risico op suïcidale denkpatronen en gedragingen bestaat. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico bij clobazam niet uit.

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

Psychiatrische en paradoxale reacties

Het optreden van reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, razernij, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere negatieve gedragseffecten is bekend bij het gebruik van benzodiazepines (zie rubriek 4.8). Indien deze zich voordoen, moet het gebruik van het geneesmiddel worden stopgezet.

Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten.

Slechte metabolisierders van CYP2C19

Bij patiënten die CYP2C19 slecht metaboliseren, waren de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet N-desmethylclobazam 9 maal hoger en de urineconcentraties 2 tot 3 maal hoger dan bij extensieve metabolisierders van CYP2C19. Aangezien dit tot meer bijwerkingen kan leiden, kan een aanpassing van de dosis clobazam noodzakelijk zijn (bijv. lage startdosis met voorzichtige dosistitratie) (zie rubriek 4.5).

Tolerantie bij epilepsie

Bij de behandeling van epilepsie met benzodiazepines zoals clobazam moet rekening worden gehouden met een mogelijke afname van de anti-epileptische werkzaamheid (ontwikkeling van tolerantie) in de loop van de behandeling.

Gelijktijdig gebruik van opioïden en benzodiazepines

Gelijktijdig gebruik van clobazam en opioïden kan tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en de dood lijden (zie rubriek 4.5). Wegens deze risico's moet het gelijktijdig voorschrijven van benzodiazepines, zoals clobazam, met opioïden worden voorbehouden voor patiënten bij wie geen

alternatieve behandelingsopties mogelijk zijn. Indien besloten wordt clobazam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de duur van de behandeling zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen patiënten en hun verzorgers (waar van toepassing) te informeren zodat zij zich van deze symptomen bewust zijn (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Hulpstoffen in de formulering

Clobazam Essential Pharmaceuticals 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik bevat 2 mg natriumbenzoaat (E 211) per ml. Benzoëzuur/benzoaatzout kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren. Stijging van bilirubine in het bloed na verdringing van albumine kan icterus neonatorum verergeren. Deze kan overgaan in kernicterus (ophopingen van ongeconjugerd bilirubine in het hersenweefsel).

Clobazam Essential Pharmaceuticals 1 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken

Vooral wanneer clobazam in hoge doses wordt toegediend, kan een versterking van het onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel optreden bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sedatieve antihistaminica. Bijzondere voorzichtigheid is eveneens noodzakelijk wanneer clobazam wordt toegediend in gevallen van intoxicatie met dergelijke middelen of met lithium.

Narcotische analgetica

Wanneer clobazam gelijktijdig met narcotische analgetica wordt gebruikt, kan potentiële euforie versterkt worden. Dit kan tot een versterkte psychologische afhankelijkheid leiden.

Opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines, zoals clobazam, met opioïden verhoogt het risico op sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden wegens het additieve onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Spijerrelaxantia

De effecten van spierrelaxantia, analgetica en distikstofoxide kunnen worden versterkt.

Farmacokinetische interacties

Alcohol

Gelijktijdige consumptie van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen en zodoende de effecten van clobazam (bijv. sedatie) versterken. Dit beïnvloedt tevens de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.7).

Anti-epileptica

Toevoeging van clobazam aan gevestigde anti-epileptica (bijv. fenytoïne, valproïnezuur) kan een verandering in de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen veroorzaken. De dosering van clobazam moet worden bepaald door het EEG en de plasmaconcentratie van de andere gecontroleerde geneesmiddelen te monitoren.

CYP2C19-remmers

Sterke en matige remmers van CYP2C19 kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan N-desmethylclobazam (N-CLB), de actieve metaboliet van clobazam. Dit kan het risico op dosisgerelateerde bijwerkingen verhogen (zie rubriek 4.8). Een aanpassing van de dosis clobazam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van sterke (bijv. fluconazol, fluvoxamine, ticlopidine) of matige (bijv. omeprazol) remmers van CYP2C19 (zie rubriek 5.2).

CYP2D6-substraten

Clobazam is een zwakke remmer van CYP2D6. Clobazam verhoogde de oppervlakte onder de plasmaconcentratie/tijd-curve (*area under the curve*, AUC) en de maximale plasmaconcentratie (C_{\max}) van dextromethorfan met respectievelijk 90% en 59%, wat erop wijst dat het CYP2D6 *in vivo* remt. Het kan noodzakelijk zijn om de dosis van door CYP2D6 gemetaboliseerde geneesmiddelen (bijv. dextromethorfan, pimozide, nebivolol) aan te passen.

CYP3A4-substraten

Clobazam verlaagde de AUC en C_{\max} van midazolam met respectievelijk 27% en 24% en verhoogde de AUC en C_{\max} van de metaboliet 1-hydroxymidazolam respectievelijk 4 maal en 2 maal. De dosis van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd (bijv. midazolam), hoeft doorgaans niet te worden aangepast bij gelijktijdig gebruik met clobazam.

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van 400 mg ketoconazol (CYP3A4-remmer) verhoogde de AUC van clobazam met 54% zonder effect op de C_{\max} . Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd. De dosering van clobazam hoeft niet te worden aangepast bij toediening met een CYP3A4-remmer (bijv. ketoconazol, zie rubriek 5.2).

Cannabidiol

Er bestaat een bidirectionele farmacokinetische interactie tussen cannabidiol en clobazam die leidt tot een verhoging van de circulerende concentratie aan de respectieve actieve metabolieten, 7-OH-CBD (ongeveer 1,5-voudig) en N-CLB (ongeveer 3-voudig). Bijgevolg kunnen aanpassingen van de dosis cannabidiol of clobazam noodzakelijk zijn.

Stiripentol

Stiripentol verhoogt de plasmaconcentratie van clobazam en zijn actieve metaboliet N-desmethylclobazam door de remming van CYP3A en CYP2C19. Aanbevolen wordt de concentratie in het bloed te monitoren vóór toediening van stiripentol en vervolgens zodra een nieuwe *steady state* concentratie is bereikt, d.w.z. na ongeveer 2 weken. Klinische bewaking wordt aanbevolen en een aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn.

Fenytoïne en carbamazepine kunnen een verhoogde metabole omzetting van clobazam tot de actieve metaboliet N-desmethylclobazam veroorzaken.

Hormonale anticonceptiva

Clobazam is een zwakke inductor van CYP3A4. Aangezien sommige hormonale anticonceptiva door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, kan de werkzaamheid ervan afnemen bij toediening 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 lamotigine (een UGT-substraat) niet beïnvloedde.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een grote hoeveelheid gegevens uit cohortonderzoeken heeft geen bewijs geleverd van het optreden van grote misvormingen na blootstelling aan benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de

zwangerschap, hoewel in bepaalde patiënt-controleonderzoeken gevallen van hazenlip en gespleten verhemelte werden gemeld.

Clobazam wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Clobazam passeert de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden ingelicht over de risico's en voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden verzocht contact op te nemen met hun arts in verband met stopzetting van het gebruik indien zij zwanger zijn of willen worden. Als de behandeling met clobazam wordt voortgezet, moet het in de laagste effectieve dosis worden gebruikt.

Gevalen van een verminderde foetale beweging en variabiliteit van het foetale hartritme zijn beschreven na toediening van benzodiazepines tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Als clobazam tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, zijn er effecten op de pasgeborene te verwachten, zoals ademhalingsdepressie (waaronder ademnood en apneu), tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie en problemen met het voeden van de pasgeborene (zogeneten slapezuigelingsyndroom).

Bovendien kunnen zuigelingen van moeders die tijdens de latere stadia van de zwangerschap langdurig benzodiazepines hebben ingenomen, fysieke afhankelijkheid ontwikkeld hebben en kunnen ze risico lopen op het ontstaan van een onthoudingssyndroom in de postnatale periode. Aanbevolen wordt om de pasgeborene tijdens de postnatale periode op passende wijze te monitoren.

Borstvoeding

Clobazam wordt uitgescheiden in de moedermelk en door de lange halfwaardetijd van clobazam en de voornaamste metaboliet, desmethylclobazam, bestaat er een risico op accumulatie. Daarom mag clobazam niet worden gegeven aan moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij dieren (zie rubriek 5.3). Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van clobazam op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinische onderzoeken was de totale incidentie van bijwerkingen 33%, waarvan de meest voorkomende bijwerkingen verband hielden met het centraal zenuwstelsel en vermoeidheid, somnolentie, rusteloosheid, prikkelbaarheid en agressie omvatten. Ernstige bijwerkingen van clobazam zijn ademhalingsdepressie, hallucinaties, Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Er zijn meldingen gemaakt van drugsafhankelijkheid en stopzetting van de behandeling kan resulteren in onthoudings- of reboundfenomenen. De incidentie van bijwerkingen was lager bij patiënten jonger dan 16 jaar (23,7%) dan bij volwassenen (43,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties van bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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 (waaronder het feit dat reeds bestaande depressie zichtbaar kan worden)• geneesmiddelentolerantie¹• agitatie
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none">• abnormaal gedrag• verwarde toestand• angst• waan• nachtmerrie• libidoverlies^{2,3}
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none">• afhankelijkheid¹• initiële insomnia• woede• hallucinaties• psychotische stoornis• slaap van slechte kwaliteit• zelfmoordgedachte• stopzetting van de behandeling kan resulteren in onthoudings- of reboundfenomenen (zie rubriek 4.4).
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	<ul style="list-style-type: none">• somnolentie⁴
<i>Vaak</i>	<ul style="list-style-type: none">• sedatie• duizeligheid• stoornis van aandacht• langzame spraak/dysartrie/spraakstoornis^{2,3}• hoofdpijn• tremor• ataxie
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none">• emotionele armoede• amnesie (kan gepaard gaan met abnormaal gedrag)• geheugen vermindering• anterograde amnesie⁵
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none">• cognitieve aandoening• veranderd bewustzijn⁶• nystagmus²• loopstoornissen^{2,3}

Oogaandoeningen	
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none"> diplopie^{2,3}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none"> onderdrukte ademhaling, respiratoir falen, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande gecompromitteerde longfunctie, bijv. bij patiënten met bronchiale astma of een hersenletsel (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	
<i>Vaak</i>	<ul style="list-style-type: none"> droogheid van de mond constipatie misselijkheid
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none"> huiduitslag
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none"> fotosensitiviteitsreactie urticaria Stevens-Johnson-syndroom toxische epidermale necrolyse (waaronder enkele gevallen met een fatale afloop)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
<i>Zelden</i>	<ul style="list-style-type: none"> spierzwakte
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none"> spierspasme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	<ul style="list-style-type: none"> vermoeidheid⁴
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none"> gewicht verhoogd^{2,3}
<i>Niet bekend</i>	<ul style="list-style-type: none"> trage respons op stimuli hypothermie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
<i>Soms</i>	<ul style="list-style-type: none"> val

- In het bijzonder tijdens langdurig gebruik (zie rubriek 4.4)
- In het bijzonder bij hoge doses of langdurige behandeling
- Is omkeerbaar
- In het bijzonder bij aanvang van de behandeling en bij gebruik van hogere doses
- In het normale dosisbereik, maar vooral bij hoge dosisniveaus
- In het bijzonder bij oudere patiënten, kan gepaard gaan met ademhalingsstoornissen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Huidreacties

Bij gebruik van clobazam zijn ernstige huidreacties (soms ook met fatale afloop) gemeld, zoals Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse. Tijdens de behandeling moeten patiënten worden gecontroleerd op deze aandoeningen (zie rubriek 4.4).

Gewenning en afhankelijkheid bij langdurig gebruik

Zoals met andere benzodiazepines moet het therapeutische voordeel worden afgewogen tegen het risico op gewenning en afhankelijkheid tijdens langdurig gebruik. Er is melding gemaakt van misbruik van benzodiazepines.

In geval van langdurig gebruik kunnen patiënten tolerantie voor het geneesmiddel ontwikkelen. Abrupte stopzetting van de behandeling met clobazam kan resulteren in onthoudings- of reboundfenomenen (zie rubriek 4.4).

Paradoxe en psychiatrische reacties

Paradoxe en psychiatrische reacties, zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, razernij, nachtmerries, hallucinaties en psychosen zijn beschreven bij gebruik van clobazam. De reacties worden vaker gemeld bij kinderen (zie rubriek 4.4).

Ademhalingsdepressie

Clobazam kan ademhalingsdepressie veroorzaken (vooral bij toediening van hoge doses), in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande gecompromitteerde longfunctie (bijv. bij patiënten met bronchiale astma of hersenbeschadiging) (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Paradoxe reacties kunnen voorkomen, in het bijzonder bij kinderen en ouderen. Deze kunnen zijn: rusteloosheid, problemen met inslapen of doorslapen, prikkelbaarheid, acute toestand van agitatie, angst, agressiviteit, wanen, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychotische reacties, suïcidale neigingen of frequente spierspasmen. Als deze reacties zich voordoen, moet de behandeling met clobazam worden stopgezet.

Andere speciale populatie(s) waaronder ouderen

Clobazam moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere en verzwakte patiënten, en bij patiënten met een organische hersenaandoening. Hierbij moet de behandeling met de laagst mogelijke dosis worden opgestart wegens de verhoogde gevoeligheid voor de onderdrukkende werking van benzodiazepines op het centraal zenuwstelsel, ook na lage doses (zie rubriek 4.4). Bij oudere patiënten van > 65 jaar kan een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen optreden, waardoor deze patiënten een lagere aanvangsdosis vereisen (zie rubriek 4.2). Paradoxe reacties kunnen voorkomen, in het bijzonder bij ouderen en kinderen.

Melding 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering van benzodiazepines uit zich meestal in verschillende graden van onderdrukking van het centraal zenuwstelsel, gaande van sufheid tot coma. In milde gevallen zijn de symptomen sufheid, geestelijke verwardheid en lethargie; in ernstiger gevallen zijn mogelijke symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden overlijden. Zoals bij andere benzodiazepines is overdosering gewoonlijk geen bedreiging voor het leven, behalve in geval van combinatie met andere middelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol).

Bij de behandeling van overdosering wordt aanbevolen rekening te houden met de mogelijkheid dat er meerdere actieve stoffen bij betrokken zijn.

Intraveneuze toediening van vloeistoffen en algemene ondersteunende maatregelen kunnen als hulpmiddel worden gebruikt naast controle van de vitale functies waaronder bewustzijn, ademhaling, hartslag, bloeddruk, zuurstofsaturatie en neurologische toestand. Er kan actieve kool worden gegeven 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 nodig, met sympathicomimetica behandeld worden. Secundaire eliminatie van clobazam (door

geforceerde diurese 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 werking is kwalitatief vergelijkbaar met die van andere samenstellingen in deze categorie:

- spierontspannend
- anxiolytisch
- sedatief
- hypnotisch
- anti-epileptisch
- amnestisch.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Na orale toediening is de absorptie van clobazam nagenoeg compleet.

Distributie

Na een enkele dosis van 20 mg clobazam werd een opmerkelijke interindividuele variabiliteit in de maximale plasmaconcentratie (222–709 ng/ml) waargenomen na 0,25 tot 4 uur. Clobazam is lipofiel en verspreidt zich snel door het lichaam. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg het schijnbare distributievolume bij *steady state* ongeveer 102 liter en is het 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 *steady state*, terwijl de actieve metaboliet N-desmethylclobazam (N-CLB) ongeveer 20-voudig accumuleert na toediening van clobazam tweemaal daags. *Steady state* concentraties worden binnen ongeveer 2 weken bereikt.

Metabolisme

Clobazam wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Het metabolisme van clobazam vindt voornamelijk in de lever plaats via 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, voornamelijk gemedieerd door CYP2C19. Slechte metabolisatoren van CYP2C19 vertonen een 5 maal hogere plasmaconcentratie van N-CLB in vergelijking met extensieve metabolisatoren.

Clobazam is een zwakke remmer van CYP2D6. Gelijktijdige toediening met dextromethorfan leidde tot een verhoging van de AUC- en C_{max} -waarden van dextromethorfan met respectievelijk 90% en 59%. Gelijktijdige toediening van 400 mg ketoconazol (CYP3A4-remmer) verhoogde de AUC van clobazam met 54% zonder effect op de C_{max} .

Clobazam verlaagde de AUC en C_{max} van midazolam met respectievelijk 27% en 24% en verhoogde de AUC en C_{max} van de metaboliet 1-hydroxymidazolam respectievelijk 4 maal en 2 maal. Bij gelijktijdig gebruik met clobazam vereist dit inductieniveau geen dosisaanpassing van geneesmiddelen die voornamelijk door CYP3A4 worden gemetaboliseerd.

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 het levermetabolisme geklaard, gevolgd door eliminatie via de nieren.

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

Populaties die risico lopen

Borstvoeding

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

Ouderen

Oudere personen zijn gevoelig voor een lagere klaring na orale toediening. De terminale halfwaardetijd wordt verlengd en het distributievolume neemt toe. Na meerdere toedieningen kan dit een grotere accumulatie van clobazam veroorzaken dan bij jongere mensen. Voor oudere patiënten lijkt de leeftijd eveneens de klaring en accumulatie van de actieve metaboliet te beïnvloeden.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverziekte neemt het distributievolume van clobazam toe en is de terminale halfwaardetijd verlengd.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt de plasmaconcentratie van clobazam af, waarschijnlijk door 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 bij ratten werden gedurende maximaal 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 een lichte gewichtstoename, ademhalingsdepressie en hypothermie waargenomen.

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

Bij apen werden vergelijkbare dosisafhankelijke reacties waargenomen in onderzoeken tot 12 maanden met dagelijkse doses van 2,5–20 mg/kg lichaamsgewicht.

Mutageniteit

Er zijn geen genotoxische of mutagene effecten van clobazam aangetoond.

Carcinogeniteit

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

Zoals andere benzodiazepines activeert clobazam de schildklier bij ratten. Deze veranderingen zijn niet waargenomen in onderzoeken met andere soorten.

Teratogeniteit

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

In een ander onderzoek waarin clobazam (150, 450 of 750 mg/kg/dag) tijdens de organogenese oraal werd toegediend aan drachtige ratten waren de embryofoetale mortaliteit en het optreden van foetale skeletvariaties bij alle doses verhoogd. Het effect van een lage dosis op de ontwikkelingstoxiciteit bij ratten (150 mg/kg/dag) ging gepaard met een lagere plasmablootstelling (AUC) aan clobazam en desmethylclobazam dan bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 80 mg/dag. Orale toediening van clobazam (10, 30 of 75 mg/kg/dag) aan drachtige konijnen tijdens de organogenese leidde tot een verlaagd foetaal gewicht en een verhoogde incidentie van foetale misvormingen (visceraal en skeletaal) bij gemiddelde en hoge doses, en tot een toename van de embryofoetale mortaliteit bij de hoge dosis. De incidentie van foetale variaties was bij alle doses verhoogd. De hoogste geteste dosis ging gepaard met ernstige maternale toxiciteit (mortaliteit). Het niveau waarop geen bijwerkingen worden waargenomen (NOAEL) voor de embryofoetale toxiciteit bij konijnen (10 mg/kg/dag) ging gepaard met een lagere plasmablootstelling aan clobazam en N-desmethylclobazam dan bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 80 mg/dag. Tevens leidde orale toediening van clobazam (50, 350 of 750 mg/kg/dag) aan ratten gedurende de dracht en tijdens de lactatie tot een verhoogde embryofoetale mortaliteit bij de hoge dosis, een verminderde overleving van de nakomelingen bij gemiddelde en hoge doses en veranderingen in het gedrag van de nakomelingen (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 maximale aanbevolen dosis bij de mens van 80 mg/dag.

Vruchtbaarheid

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

In een ander vruchtbaarheidsonderzoek 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 dracht bedroeg het NOAEL voor de vruchtbaarheid en vroege foetale ontwikkeling bij ratten 750 mg/kg/dag en ging dit gepaard met een lagere plasmablootstelling (AUC) aan clobazam en de voornaamste actieve metaboliet, N-desmethylclobazam, dan bij mensen bij de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 80 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol (E 422)
Hydroxyethylcellulose
Natriumbenzoaat (E 211)
Citroenzuurmonohydraat (voor pH-aanpassing)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Polysorbaat 80
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

150 ml suspensie voor oraal gebruik in een amberkleurige glazen fles (type III) met dop van PP/LDPE die moeilijk te openen is voor kinderen.

De fles is verpakt in een kartonnen doos met een doseerspuit van 3 ml (PP), een adapter en een maatbekertje van 30 ml (PP) alsook de bijsluiter.

De doseerspuit van 3 ml is voorzien van maatstrepen per 0,1 ml en moet worden gebruikt in het dosisbereik van 0,4 ml–5 ml. Het maatbekertje van 30 ml is voorzien van maatstrepen per 2 ml tot 10 ml en per 2,5 ml tot 30 ml en moet worden gebruikt in het dosisbereik van 5 ml–60 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Essential Pharmaceuticals Limited
Vision Exchange Building
Triq It-Territorjals, Zone 1
Central Business District
Birkirkara, CBD 1070
Malta

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 126160

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 24 juni 2025