

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clobazam Sandoz tablet 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk tablet bevat 10 mg clobazam

Hulpstof met bekend effect:

Elk tablet bevat 65,5 mg lactose (als monohydraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Witte tot gebroken witte ronde tabletten (diameter 7 mm) met een breukstreep en de inscriptie 'C' aan 1 zijde en '1' aan de andere zijde.

De tablet kan verdeeld worden in twee gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Pathologische angst en spanningstoestanden. Benzodiazepinen dienen slechts gebruikt te worden als de aandoening ernstig is, invaliderend is of indien de patiënt als gevolg van de stoornis extreem lijdt.
- Als adjuvant-therapie bij epileptische aanvallen, wanneer de patiënt met andere anti-epileptica alleen niet voldoende kan worden gestabiliseerd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling dient gestart te worden met een zo laag mogelijke dosis. In verband met de lange halfwaardetijd is het mogelijk dat cumulatie optreedt bij dagelijks gebruik van clobazam. Tevens dient men erop bedacht te zijn dat, na stopzetten van het gebruik van clobazam, het effect van de stof nog enige dagen merkbaar kan zijn.

Bij pathologische angst en spanningstoestanden:

Volwassenen

De gebruikelijke dosering is 20-30 mg per dag, verdeeld over 2-3 doseringen; een totale dagdosis tot 20 mg kan als één enkele gift worden toegediend, bij voorkeur in de avonduren. De maximale dosering voor psychiatrische patiënten is 60 mg/dag. Deze dosering dient niet te worden overschreden.

Bij een vermindering van de symptomen, kan de dosering verminderd worden.

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. In het algemeen dient de totale behandelingsduur niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen. In bepaalde situaties kan een verlenging van de behandeling noodzakelijk zijn, maar dit dient slechts plaats te vinden na herbeoordeling van de toestand van de patiënt door een specialist. Lange onafgebroken behandelingsperiodes (langer dan 8-12 weken) worden sterk afgeraden omdat dit kan leiden tot afhankelijkheid (zie rubriek 4.4).

Een langdurige behandeling met clobazam dient niet abrupt te worden gestaakt, maar de dosis dient geleidelijk verminderd te worden onder medische begeleiding om onthoudingsverschijnselen te voorkomen (zie ook rubriek 4.4).

Bij epilepsie in combinatie met één of meer anti-epileptica:

Dagelijkse dosering (b.v. 20 mg/dag), alsmede intermitterende therapie met clobazam zijn mogelijk. Bij onvoldoende effect dient de behandeling heroverwogen te worden.

De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen. Een tijdelijk stopzetten van de behandeling kan nuttig zijn, als de effectiviteit in de loop der tijd vermindert. De behandeling kan vervolgens met een lage dosis opnieuw gestart worden. Bij beëindiging van de behandeling, ook wanneer de respons op de behandeling onvoldoende was, dient de behandeling niet abrupt te worden afgebroken, maar dient ze uitsluitend te worden beëindigd, ter voorkoming van een verhoogd risico van toevallen en onthoudingsverschijnselen zoals onrust, angst en slapeloosheid.

Volwassenen

De aanvangsdosering dient laag te zijn (5-15 mg/dag). Deze dosering kan, indien nodig, langzaam worden verhoogd.

De maximale dosering van 80 mg/dag dient niet te worden overschreden.

De dosering kan worden verdeeld in 1-3 giften waarvan de hoogste gift in de avond ingenomen kan worden. De dosering tot 30 mg kan in de avond ingenomen worden.

Ouderen

Een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en vereist een lage aanvangsdosis met geleidelijk dosisverhoging onder toezicht (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Kinderen vanaf 6 jaar en ouder

De aanbevolen aanvangsdosering is 5 mg per dag. Een onderhoudsdosering van 0,3 mg tot 1,0 mg/kg lichaamsgewicht per dag is gewoonlijk voldoende. De dagelijkse dosis kan verdeeld worden in 2-3 giften of als een enkele gift in de avond. De hoogste dosis moet in de avond ingenomen worden. Hogere gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij kinderen en vereist een geleidelijke dosisverhoging onder toezicht. Plasma concentraties clobazam kunnen gemeten worden wanneer epileptische aanvallen, vermoedelijke nalatigheid of vermoedelijke toxiciteit verergeren. Benzodiazepinen moeten niet worden gegeven aan kinderen zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak voor het gebruik ervan (Zie rubriek 4.4).

Clobazam Sandoz 10 mg tabletten zijn niet geschikt voor een veilige en nauwkeurige dosering bij jonge kinderen. Daarom kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering bij kinderen jonger dan 6 jaar. Andere formuleringen van clobazam zijn te krijgen voor deze patiënten.

De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en regelmatig daarna om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen. Tijdelijk stopzetten van de behandeling kan zinvol zijn, als de effectiviteit in de loop der tijd vermindert. De behandeling kan vervolgens met een lage dosis opnieuw gestart worden. De beëindiging van de behandeling, ook wanneer de respons op de behandeling onvoldoende was, wordt aanbevolen geleidelijk af te bouwen, aangezien het risico op onthoudingsverschijnselen en rebound-effecten hoger is na abrupt staken.

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie

Een verhoogde reactie en gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en bij patiënten met verminderde nier- of leverfunctie. Een lage aanvangsdosis moet gebruikt worden, met geleidelijk dosisverhoging onder medische toezicht.

Wijze van toediening

Clobazam kan worden ingenomen met of zonder voedsel. De tabletten kunnen in hun geheel worden toegediend. De tabletten kunnen worden gemalen en gemengd in appelmoes (zie rubriek 5.2). De 10 mg tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke helften van 5 mg.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Myasthenia gravis
- Slaapapneu syndroom
- Ernstige respiratoire insufficiëntie
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Acute vergiftiging veroorzaakt door alcohol of andere CZS beïnvloedbare stoffen
- Vrouwen die borstvoeding geven

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), afhankelijk van de indicatie, maar bij de behandeling van angst dient het niet langer te zijn dan 8-12 weken inclusief het proces van geleidelijk verminderen. Verlenging van deze periode dient alleen plaats te vinden na re-evaluatie van de situatie van de patiënt. Het kan belangrijk zijn om de patiënt in het begin van de behandeling te informeren dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen op welke wijze de dosis verminderd zal worden. Het is ook belangrijk om te waarschuwen tegen het overschakelen op een benzodiazepine met een korte werkingsduur, vanwege het risico van onthoudingsverschijnselen.

Tolerantie

Na herhaaldelijk gebruik gedurende enkele weken kan er een vermindering van hypnotische effectiviteit optreden. Bij de behandeling van epilepsie waarbij benzodiazepines gebruikt worden, waaronder clobazam, moet rekening worden gehouden dat er mogelijk een afname plaatsvindt van anticonvulsieve werkzaamheid (ontwikking van tolerantie) tijdens de behandeling.

Afhankelijkheid

Chronisch gebruik van benzodiazepinen kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Daarom dient de behandeling als anxiolyticum te worden beperkt tot ten hoogste enkele maanden. Het gevaar van afhankelijkheid stijgt naarmate de dosering en duur van de

behandeling toenemen. Echter, dit risico is zelfs aanwezig bij dagelijks gebruik van clobazam gedurende enkele weken bij therapeutische doseringen en niet alleen bij mogelijk misbruik met bijzonder hoge doses. Het gevaar is groter voor patiënten met een verleden van alcohol- of drugsmisbruik.

Als er fysieke afhankelijkheid bestaat, zal een plotselinge beëindigen van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en geïrriteerdheid.

In ernstige gevallen doen zich de volgende symptomen voor: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Onthoudingsverschijnselen kunnen ook optreden wanneer men abrupt van een benzodiazepine met een lange halfwaardetijd (zoals clobazam) overstapt op een benzodiazepine met een korte halfwaardetijd.

Rebound angst, een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die leiden tot de behandeling met een benzodiazepine in verhevigde vorm kunnen terugkomen bij het staken van de behandeling. Het syndroom kan gepaard gaan met stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien de kans op onthoudingsverschijnselen/reboundsymptomen groter is na abrupt beëindigen van de behandeling en na langdurig gebruik van hoge doses, is het aan te bevelen de dosering zo mogelijk geleidelijk te beëindigen, afhankelijk van de toegepaste dosering, in de loop van enkele weken.

Amnesie

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Amnesie kan gepaard gaan met onaangepast gedrag. Deze stoornis treedt meestal enkele uren na de inname van clobazam op. Om het risico hierop te verminderen, dienen patiënten ervoor te zorgen dat zij gedurende 7-8 uur onafgebroken kunnen doorslapen.

Psychische en paradoxale reacties

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen zijn gemeld bij gebruik van benzodiazepinen. In deze gevallen dient de behandeling te worden gestaakt. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen.

Risico's van gelijktijdig gebruik met opioïden

Gelijktijdig gebruik van Clobazam Sandoz tablet 10 mg en opioïden kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dienen sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante

geneesmiddelen zoals Clobazam Sandoz tablet 10 mg, alleen gelijktijdig met opioïden te worden voorgeschreven bij patiënten bij wie er geen alternatieve behandelingsmogelijkheden zijn. Indien besloten wordt om Clobazam Sandoz tablet 10 mg gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan dient de laagst

mogelijke effectieve dosis te worden gebruikt en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te zijn (zie ook de algemene doseringsadviezen in rubriek 4.2).

Patiënten moeten nauwlettend worden

gevolgd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. Dit in acht nemend, wordt sterk aangeraden om patiënten en hun directe omgeving op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

CYP2C19 langzame metaboliseerders

In CYP2C19 langzame metaboliseerders waren N-desmethyloclobazam niveaus 9 keer hoger in plasma en 2 tot 3 keer hoger in urine dan in CYP2C19 snelle metaboliseerders. Aangezien dit kan leiden tot meer bijwerkingen kan het noodzakelijk zijn dat de dosis aangepast wordt (bijv. een lage startdosering met een zorgvuldige dosistitratie) (zie rubriek 5.2).

Alcohol

Patiënten wordt aanbevolen zich te onthouden van het drinken van alcohol tijdens de behandeling met clobazam (verhoogd risico op sedatie en andere bijwerkingen) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van cannabidiol, CYP2C19-remmers

Gelijktijdig gebruik van clobazam met CYP2C19-remmers, inclusief cannabidiol-bevattende producten, kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam. Die verhogingen kunnen leiden tot het vaker optreden van somnolentie en sedatie. Aanpassing van de dosering van clobazam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening van CYP2C19-remmers (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische onderzoeken suggereren een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld worden met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder clobazam. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld (zie ook onder “Algemeen”).

Specifieke patiëntengroepen

Oudere patiënten

- Na langdurig gebruik van benzodiazepinen, vooral bij oudere patiënten, kan in zeer zeldzame gevallen bewustzijnsvermindering optreden, soms gepaard gaande met ademhalingsstoornissen; deze effecten kunnen een aanzienlijke periode aanhouden.
- Als gevolg van de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen als slaperigheid, duizeligheid, spierzwakte is er bij ouderen een verhoogd risico op vallen, dat kan leiden tot ernstig letsel (zoals heupfracturen). Een verlaging van de dosering wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met respiratoire insufficiëntie

Bij patiënten met chronische of acute respiratoire insufficiëntie wordt aanbevolen een lagere dosis clobazam te geven. Respiratoire functie moet gecontroleerd worden vanwege het risico van respiratoire depressie.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie aangezien ze het optreden van encefalopathie kunnen versnellen (zie rubriek 4.2.). Bij langdurig gebruik dient de nier- en leverfunctie regelmatig te worden gecontroleerd.

Patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese

Benzodiazepinen dienen met de grootste voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik in de anamnese.

Ernstige huidreacties

Bij clobazam gebruik zijn ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) gemeld bij zowel kinderen als volwassenen tijdens de postmarketingperiode. Bij een meerderheid van de gemelde gevallen ging het om het gelijktijdig

gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder anti-epileptica, die gepaard gaan met ernstige huidreacties.

SJS/TEN kan in verband worden gebracht met een fatale afloop. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van SJS/TEN, vooral tijdens de eerste 8 weken van de behandeling. Clobazam moet onmiddellijk worden stopgezet wanneer SJS/TEN wordt vermoed. Als tekenen of symptomen wijzen op SJS/TEN, mag het gebruik van dit geneesmiddel niet worden hervat en moet een alternatieve therapie worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Algemeen

- Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychosen.
- Benzodiazepinen mogen niet toegepast worden als monotherapie voor de behandeling van depressie of angst gepaard gaande met depressie (suïcide kan hierdoor bij dergelijke patiënten worden uitgelokt). Bij ernstig depressieve patiënten met latente depressie of suïcidale neigingen, dienen de gebruikelijke voorzorgen te worden genomen.
- Indien clobazam langdurig gegeven wordt als adjuvant therapie bij therapieresistente epileptische aanvallen, dient de dosis geleidelijk verlaagd te worden om de therapie te staken. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke onthoudingsverschijnselen zoals boven beschreven. Patiënten kunnen tolerantie voor het anti-epileptische effect van clobazam ontwikkelen. Het verhogen van de dosering of intermitterend doseren kan soms van nut zijn. Dit kan de incidentie van bijwerkingen echter verhogen.

Dit geneesmiddel bevat lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, als galactose-intolerantie, totale lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Potentiering van de sedatieve werking kan voorkomen in combinatie met alcohol en psychotrope farmaca, zoals antipsychotica (neuroleptica), hypnotica, sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica en anestetica.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer clobazam wordt gebruikt met alcohol. Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen (zie rubriek 5.2) en daardoor leiden tot verhoogde clobazam effecten (zie rubriek 4.4). Bij narcotische analgetica kan ook een potentiering van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Opioiden

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals Clobazam Sandoz tablet 10 mg met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden door het additief dempende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en de duur van de gelijktijdige behandeling moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

De werking van clobazam, die voor metabolisering afhankelijk is van bepaalde leverenzymen, kan worden versterkt door farmaca die deze enzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

Hormonale anticonceptiva

Clobazam is een zwakke CYP3A4 inductor. Als hormonale anticonceptiva gemetaboliseerd worden door CYP3A4, kan de effectiviteit verminderen wanneer het met clobazam ingenomen wordt. Toegevoede niet-hormonale vormen van anticonceptie zijn aanbevolen tijdens gebruik van clobazam.

Stiripentol verhoogt de plasmaspiegels van clobazam en de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam, door remming van CYP3A en CYP2C19. Controle van bloedspiegels wordt aanbevolen vóór initiatie van stiripentol en vervolgens wanneer nieuwe steady-state concentratie is bereikt, na ongeveer 2 weken.

Sterke en matige CYP2C19-remmers kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam, de actieve metaboliet van clobazam. Aanpassing van de dosering van clobazam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met sterke (bijvoorbeeld fluconazol, fluvoxamine, ticlopidine) of matige (bijvoorbeeld omeprazol) CYP2C19-remmers.

Cannabidiol

Wanneer cannabidiol en clobazam gelijktijdig worden toegediend, treden bidirectionele farmacokinetische interacties op. Uit een studie met gezonde vrijwilligers is gebleken dat verhoogde (3-tot 4-voudige) niveaus van N-desmethyloclobazam (een actieve metaboliet van clobazam) kunnen optreden in combinatie met cannabidiol, waarschijnlijk gemedieerd door CYP2C19-remming. Verhoogde systemische niveaus van deze werkzame stoffen kunnen leiden tot verbeterde farmacologische effecten en tot een toename van bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van cannabidiol en clobazam verhoogt de incidentie van somnolentie en sedatie. Een dosisverlaging van clobazam moet worden overwogen als somnolentie of sedatie worden ondervonden bij gelijktijdige toediening van clobazam met cannabidiol.

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer. Aanpassing van de dosering van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (bijvoorbeeld dextromethorfan, pimozide, paroxetine, nebivolol) kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening met dextromethorfan leidde tot een verhoging van 90% van de AUC en van 59% in de C_{max} waarden voor dextromethorfan.

Indien clobazam wordt gebruikt voor epilepsie, moet de dosering worden bepaald onder nauwkeurig medisch toezicht. Bloedspiegel en EEG moeten worden vastgesteld, aangezien interactie met de andere toegepaste anti-epileptica mogelijk is.

Gelijktijdig gebruik van clobazam met valproaat kan de bloedspiegels van valproaat doen toenemen. Fenytoïnespiegels kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met clobazam. Indien mogelijk dienen bloedspiegels van valproaat of fenytoïne regelmatig te worden bepaald.

Verder kunnen fenytoïne en carbamazepine de omzetting van clobazam in de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam doen toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van clobazam bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens die zijn verzameld uit cohortonderzoeken heeft echter geen bewijs aangetoond van het optreden van grote malformaties na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel bij bepaalde case-controle-onderzoeken gevallen werden gemeld van gespleten lip en gehemelte.

Clobazam wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken (zie rubriek 4.5 “Hormonale anticonceptiva”).

Clobazam passeert de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen te worden geïnformeerd over de risico's en de voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

Als een vrouw van plan is om zwanger te worden of zwanger wordt, moet haar worden geadviseerd contact op te nemen met haar arts over het al dan niet staken van de behandeling. Als de behandeling met clobazam dient te worden voortgezet, moet clobazam in de laagst werkzame dosis worden gebruikt.

Gevalen van verminderde foetale beweging en variabiliteit in de foetale hartslag zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Als clobazam in de late fase van zwangerschap of tijdens de bevalling wordt toegediend, kan dit leiden tot tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie, ademhalingsdepressie (inclusief ademnood en apneu) en voedingsproblemen bij pasgeborenen (tekenen en symptomen van het zogenaamde "floppy infant syndroom").

Daarnaast kunnen kinderen van moeders die tijdens de latere fasen van de zwangerschap gedurende een langere periode benzodiazepinen gebruikten een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen, en kunnen zij risico lopen op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen tijdens de postnatale periode. Het wordt aanbevolen om de pasgeborene op gepaste wijze te monitoren tijdens de postnatale periode.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over een mogelijk effect van clobazam op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Clobazam kan kleine tot matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Afhankelijk van de dosering en de individuele gevoeligheid kunnen de alertheid en reactiesnelheid worden verlaagd. Als bijwerking kunnen o.a. sedatie, amnesie, verminderde waakzaamheid en spierverslapping voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Somnolentie en vermoeidheid zijn bijwerkingen die zeer vaak voorkomen. Bij langdurige behandeling of bij een hoge dosering kan verminderde eetlust, opwekking van de eetlust, diplopie, nystagmus of gewichtstoename optreden. Bij kinderen en bij ouderen komen prikkelbaarheid, agressie, rusteloosheid, agitatie, abnormaal gedrag, waanbeelden, nachtmerries, woede, hallucinaties, psychotische stoornis, zelfmoordgedachten en gedragsstoornissen vaker voor dan bij volwassenen. Daarnaast zijn enkele ernstige bijwerkingen gerapporteerd: Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrose, respiratoir falen, amnesie en risico op vallen.

Samenvatting van de veiligheid

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en volgen hieronder ingedeeld naar orgaansysteem classificatie en in volgorde van afnemend voorkomen: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend	Stevens-Johnson syndroom, erythema

	multiforme and toxische epidermale necrolyse
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust*
Soms	Gewichtstoename**
Niet bekend	Gestimuleerde eetlust*
Psychische stoornissen	
Vaak	Prikkelbaarheid***, agressie***, rusteloosheid***, depressie, geneesmiddelintolerantie, agitatie***.
Soms	Abnormaal gedrag***, emotionele armoede, verwarde toestand, angst, waanbeelden***, nachtmerrie***, libidoverlies
Niet bekend	Afhankelijkheid, woede***, hallucinatie***, psychotische stoornis***, slaap van slechte kwaliteit, Zelfmoordgedachte***, trage response op stimuli.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Somnolentie
Vaak	Sedatie, duizeligheid, stoornis van aandacht, langzame spraak/dysartrie/spraakstoornis, hoofdpijn, tremor, ataxie.
Soms	Geheugen vermindering, amnesie, anterograde amnesie.
Niet bekend	Cognitieve aandoening, veranderd bewustzijn, loopstoornis
Oogaandoeningen	
Soms	Diplopie****
Niet bekend	Nystagmus****
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Onderdrukte ademhaling*****, respiratoir falen*****
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Droge mond, misselijkheid, constipatie
Niet bekend	Braken, dysfagie, diarree.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Huiduitslag
Niet bekend	Urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Niet bekend	Spierspasmen, spierzwakte.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak	Vermoeidheid
Niet bekend	Hypothermie
Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend	Vallen

- * Dergelijke reacties treden vooral op bij hoge doseringen of langdurige behandeling en zijn reversibel.
- ** Vooral bij hoge doseringen of langdurige behandeling.
- *** Deze paradoxale reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.
- **** Dergelijke reacties treden vooral op bij hoge doseringen of langdurige behandeling en zijn reversibel.
- ***** Vooral bij hoge doseringen. Met name bij patiënten met preëxistente ademhalingsfunctiestoornissen (b.v. bij patiënten met bronchiaal astma) of patiënten met hersenletsel kan respiratoir falen optreden of verergeren.

Gebruik van benzodiazepinen als anxiolytica wordt geassocieerd met de volgende bijwerkingen:

Amnesie

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen en de kans neemt toe bij hogere doseringen. Anterograde amnesie kan samengaan met onaangepast gedrag.

Depressie

Bij daarvoor gevoelige personen kan een onopgemerkte depressie manifest worden.

Paradoxale reacties (zie onder 'psychische stoornissen').

Afhankelijkheid

Gebruik (zelfs bij therapeutische doseringen) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke en psychische afhankelijkheid. Staken van de behandeling kan dan tot onthoudingsverschijnselen/reboundssymptomen aanleiding geven (zie rubriek 4.4). Misbruik van clobazam is gemeld.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering van benzodiazepinen manifesteert zich doorgaans door een demping in verschillende gradaties van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In lichte gevallen bestaan de symptomen uit slaperigheid, verwardheid en lethargie. Ernstige overdosering kan leiden tot symptomen van ataxie, hypotonie, hypotensie, ademhalingsdepressie, zelden coma en zeer zelden de dood.

Behandeling

Laten braken of maagspoeling kort na ingestie is zinvol, vooral als men niet zeker weet of de patiënt meer dan tien keer de dagdosis is ingenomen. Gebruik in dit geval actieve kool in combinatie met een laxans om de overdosering te behandelen. Wanneer de hoeveelheid van de overdosering bekend is kan dit ook na lange tijd nog effect hebben. Het nut van geforceerde diurese of hemodialyse is beperkt. De behandeling bij het optreden van coma is hoofdzakelijk symptomatisch, waarbij complicaties zoals asfyxie door het achteruitzakken van de tong of aspiratie van de maaginhoud dienen te worden voorkomen. Intraveneuze vloeistofoediening is nuttig om uitdroging te vermijden. Vooral bij combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

Houd er rekening mee dat de patiënt meerdere medicinale producten gebruikt kan hebben bij het behandelen van een overdosering. Zoals bij andere benzodiazepinen vormt een overdosis over het algemeen geen levensbedreiging, tenzij het middel ook wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel dempen (waaronder alcohol) (zie ook rubrieken 4.4. en 4.5).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, Benzodiazepinederivaten,
ATC-code: N05BA09.

Clobazam is een 1,5 benzodiazepine, dat wordt gekenmerkt door zowel een anxiolytische werking als een anticonvulsieve werking. Benzodiazepineagonisten versterken het centraal-depressieve effect van gamma-aminoboterzuur (GABA) op het zenuwstelsel, door zich te binden aan specifieke locaties op de GABAA-receptor, namelijk de BZ (benzodiazepine)-receptoren, ook vaak de omega(ω)-receptoren genoemd. Binding aan deze receptor resulteert in het openen van de chloride-kanalen, en de chloride-ionflux veroorzaakt hyperpolarisatie (dus verminderde exciteerbaarheid van de celmembranen).

De farmacodynamische activiteit van clobazam is kwalitatief vergelijkbaar met andere verbindingen van deze klasse:

- Spierverslapper
- Anxiolytisch
- Kalmerend
- Hypnotiserend
- Anticonvulsivum
- Amnesie

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt clobazam snel en uitgebreid geabsorbeerd. De maximale bloedspiegels worden bereikt 0,5-4 uur na innemen, onafhankelijk van de toegediende dosis. De toediening van clobazam tabletten met voedsel of gemalen in appelmoes vertraagt de absorptie snelheid met ongeveer 1 uur, maar heeft geen invloed op de totale mate van absorptie. Clobazam kan onafhankelijk van de maaltijd op elk moment van de dag worden ingenomen.

De evenwichtstoestand (steady state) van de serumconcentratie van onveranderd clobazam, bij dagelijkse dosering van 2 x 10 mg clobazam wordt bereikt binnen één week. Na 28 dagen bereikt de belangrijkste metaboliet een steady state serumspiegel, die ongeveer acht keer zo hoog ligt als die van onveranderd clobazam. Deze gegevens zijn verkregen bij monotherapie.

Na een enkele dosis van 20 mg clobazam werd een duidelijke interindividuele variabiliteit in maximale plasmaconcentraties (222 tot 709 ng/ml) waargenomen na 0,25 tot 4 uur.

Distributie

Clobazam is lipofiel en distribueert snel door het hele lichaam. Op basis van populatiefarmacokinetische analyse bedroeg het schijnbare distributievolume bij steady-state ongeveer 102 l en is deze binnen het gehele therapeutische bereik onafhankelijk van de concentratie. Ongeveer 80-90% van clobazam is gebonden aan plasma-eiwit.

Clobazam accumuleert ongeveer 2-3 voudig tot steady-state, terwijl de actieve metaboliet N-desmethylclobazam ongeveer 20-voudig accumuleert na tweemaal daagse toediening van clobazam. Steady-state concentraties worden binnen ongeveer 2 weken bereikt.

Biotransformatie

Clobazam wordt snel en uitgebreid in de lever gemetaboliseerd. Clobazam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door hepatische demethylering tot N-desmethylclobazam (N-CLB), gemedieerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C19. N-CLB is een actieve metaboliet en de belangrijkste circulerende metaboliet die wordt gevonden in menselijk plasma.

N-CLB wordt verder gemetaboliseerd in de lever tot 4-hydroxy-N-desmethylclobazam, voornamelijk gemedieerd door CYP2C19.

Slechte CYP2C19-metaboliseerders vertonen een vijfvoudig hogere plasmaconcentratie van N-CLB in vergelijking met normale metaboliseerders.

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van het onveranderde clobazam is na orale toediening ongeveer 18-30 uur. De halfwaardetijd van de belangrijkste metaboliet, het N-desmethylclobazam is ongeveer 50 uur. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse werden de plasma-eliminatiehalfwaardetijden van clobazam en N-CLB geschat op respectievelijk 36 uur en 79 uur. Clobazam wordt voornamelijk door levermetabolisme met daaropvolgende renale eliminatie geklaard. In een massabalans onderzoek werd ongeveer 80% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine en ongeveer 11% in de feces. Minder dan 1% van onveranderd clobazam en minder dan 10% van onveranderd N-CLB worden uitgescheiden via de nieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Clobazam verhoogde de embryo-foetale mortaliteit en incidentie van foetale skeletvariaties in ratten. Bij konijnen werden verlaagde foetale lichaamsgewichten, verhoogde incidenties van foetale malformaties en mortaliteit waargenomen. Bij de laagste effectieve dosis voor ontwikkelingstoxiciteit in ratten en konijnen waren de plasmablootstellingen aan clobazam en N-desmethylclobazam lager dan die bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

Orale toediening van clobazam aan ratten gedurende de zwangerschap en lactatieperiode resulteerde in veranderingen in gedrag (locomotorische activiteit) en verminderde overleving van de nakomelingen. De laagste effectieve dosis voor pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was gerelateerd aan Clobazam- en desmethylclobazam-plasmablootstellingen die lager waren dan bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

Bij een fertiliteitsonderzoek bij mannelijke en vrouwelijke ratten werden geen effecten van clobazam op fertiliteit gezien. De hoogste dosis was gerelateerd aan clobazam- en desmethylclobazam-plasmablootstellingen die lager waren dan bij de mens bij de maximale aanbevolen dosis van 80 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E 460)
Maïszetmeel
Zetmeel, voorgegelatineerd

Silica, colloïdaal watervrij (E 551)
Magnesiumstearaat (E 572)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC//Aluminium blisterverpakking
50 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 127539 - Clobazam Sandoz tablet 10 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST