

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clonazepam TZF 0,5 mg, tabletten  
Clonazepam TZF 2 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clonazepam TZF 0,5 mg, tabletten  
Elk tablet bevat 0,5 mg clonazepam

Clonazepam TZF 2 mg, tabletten  
Elk tablet bevat 2 mg clonazepam

Hulpstof(fen) met bekend effect  
121,01 mg lactose (als monohydraat) per tablet voor elke sterkte.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Clonazepam TZF 0,5 mg, tabletten  
Witte of gebroken witte tabletten, langwerpig, plat, met een breukstreep aan één zijde. De tablet is 9 mm x 4,5 mm.  
De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke helften.

Clonazepam TZF 2 mg, tabletten  
Witte of gebroken witte tabletten, rond, plat, met een kruisbreuk aan één kant. De diameter is 7 mm.  
De tabletten kunnen worden verdeeld in 2 of 4 gelijke delen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Clonazepam is geïndiceerd voor gebruik als aanvullende behandeling of als monotherapie bij therapieresistentie voor de behandeling van de meeste vormen van epilepsie, in het bijzonder absences waaronder atypische absences, *myoclonisch-atonische en tonisch-clonische aanvallen*.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

De dosering moet in ieder afzonderlijk geval worden aangepast aan de klinische reactie van de patiënt en de mate waarin deze het middel kan verdragen

##### *Initiële behandeling*

Ter voorkoming van ongewenste bijwerkingen, zal gestart worden met een lage dagelijkse dosis, bijvoorbeeld:

Zuigelingen en kinderen ( $\leq 10$  jaar of  $\leq 30$  kg lichaamsgewicht): 0,01 mg/kg/dag tot 0,05 mg/kg/dag,

Kinderen (>10 jaar of > 30 kg lichaamsgewicht): 0,25 twee keer per dag  
Jongeren (in de leeftijd 13 - 18 jaar) en volwassenen: 0,5 mg twee keer per dag.

De dosis wordt geleidelijk aan verhoogd gedurende de behandelingsperiode van 2 tot 4 weken, totdat de voor de patiënt noodzakelijke onderhoudsdosis is bereikt.

#### *Onderhoudsbehandeling*

Afhankelijk van de leeftijd kunnen de doseringsrichtlijnen in the onderstaande tabel van toepassing zijn op de onderhoudsbehandeling.

Voor zuigelingen en kinderen tot 10 jaar of 30 kg lichaamsgewicht is de onderhoudsdosis 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag.

	<b>Dosering in mg</b>
Kinderen (>10 jaar of > 30 kg lichaamsgewicht)	3 - 6
Jongeren (in de leeftijd 13 -18 jaar) en volwassenen	4 - 8

Het kan zijn dat een andere farmaceutische vorm (orale oplossing) beter geschikt is voor zuigelingen en kinderen.

De dagelijkse doseringen moeten over 3 tot 4 enkelvoudige doses per dag verdeeld worden; indien nodig, mag het aantal giften verhoogd worden.

De maximale aanbevolen dosis bij volwassenen is 20 mg per dag.

Plotseling stoppen of onderbreken van het innemen van Clonazepam TZF moet worden vermeden en de dosering moet geleidelijk verlaagd worden (zie ook rubriek 4.4).

#### *Specifieke patiëntengroepen*

##### *Oudere patiënten*

Bij de behandeling van ouderen moet de laagst mogelijke dosis gebruikt worden. Hierbij is voorzichtigheid geboden, in het bijzonder tijdens de periode waarin de dosis geleidelijk verhoogd wordt.

##### *Patiënten met een verminderde nierfunctie*

De veiligheid en werkzaamheid van clonazepam zijn niet geëvalueerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie, maar op basis van farmacokinetische overwegingen is bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

##### *Patiënten met een verminderde leverfunctie*

Patiënten met ernstig verminderde leverfunctie mogen niet worden behandeld met clonazepam (zie rubriek 4.3). Patiënten met lichte of matige leverfunctiestoornissen moeten de laagst mogelijke dosis toegediend krijgen.

#### Wijze van toediening

De tabletten zijn voor oraal gebruik. De tabletten moeten zonder kauwen met water worden doorgeslikt. De tabletten kunnen verdeeld worden.

De tabletten hebben inkepingen, waardoor u de mogelijkheid heeft om lagere doseringen toe te dienen. Zoals met alle anti-epileptica mag de behandeling met clonazepam nooit plots worden stopgezet. Dit dient geleidelijk en stapsgewijs te gebeuren (zie rubriek 4.4).

### **4.3 Contra-indicaties**

Clonazepam mag niet worden gebruikt:

- in geval van bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen);
- bij patiënten met een bekende verslaving aan medicijnen, illegale drugs en alcohol;
- bij een coma;
- bij ernstige ademhalingsmoeilijkheden;
- bij ernstige leverinsufficiëntie, aangezien benzodiazepines hepatische encefalopathie kan doen versnellen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### ***Tolerantie***

Langdurig gebruik kan leiden tot tolerantie voor de behandeling met clonazepam.

##### ***Psychose***

Benzodiazepinen worden niet aangeraden als primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

##### ***Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag***

Patiënten met antecedenten van depressie en/of zelfmoordpogingen moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling. In bepaalde omstandigheden kan de depressieve symptomatologie verergerd worden, wanneer er niet gebruik wordt gemaakt van een passende behandeling met antidepressiva voor de onderliggende aandoening (risico op zelfmoord).

Zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag zijn gerapporteerd bij patiënten die voor verschillende indicaties werden behandeld met anti-epileptica. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken naar anti-epileptica heeft eveneens een klein toegenomen risico op zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag aangetoond. Het mechanisme van deze bijwerking is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico bij clonazepam niet uit.

Patiënten dienen derhalve gecontroleerd te worden op verschijnselen van zelfmoordgedachten en zelfmoordgedrag en een passende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moeten worden geadviseerd medisch advies in te winnen wanneer zich verschijnselen van zelfmoordgedachten of zelfmoordgedrag voordoen.

##### ***Myasthenia gravis***

Zoals bij alle stoffen met een remmende werking van het centrale zenuwstelsel en/of stoffen met een spierverslappende werking moet clonazepam voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis.

##### ***Gelijktijdig gebruik van alcohol of CZS-remmende medicijnen***

Gecombineerd gebruik van clonazepam en alcohol en/of CZS-remmende medicijnen moet worden vermeden, omdat dit de klinische effecten van clonazepam kan versterken. Dit kan resulteren in overmatige sedatie, en zelfs coma en overlijden, evenals klinisch relevante ademhalings- en cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

##### ***Antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving***

Misbruik van clonazepam werd gemeld bij patiënten die verslaafd zijn aan meerdere psychoactieve stoffen. De grootste voorzichtigheid is geboden bij gebruik van clonazepam bij patiënten met antecedenten van alcoholisme en drugsverslaving.

Het gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot de ontwikkeling van psychische en lichamelijke afhankelijkheid (zie rubriek 4.8). Dit geldt niet alleen voor verkeerd gebruik van zeer hoge doses, maar ook voor het gebruik van het product volgens therapeutische doses. Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling. Het risico is ook groter bij patiënten met een antecedent betreffende alcoholisme en/of drugsverslaving.

Als er zich een lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal plotselinge stopzetting van de behandeling ontweningsverschijnselen veroorzaken (zie hieronder).

### ***Psychiatrische en “paradoxe” reacties***

Het is bekend dat bij het gebruik van benzodiazepinen zogenaamde “paradoxe” reacties kunnen voorkomen, zoals rusteloosheid, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, agressieve houding, angst, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen (zie rubriek 4.8). Als dit het geval is, dient de behandeling met dit geneesmiddel te worden stopgezet. Paradoxe reacties treden vaker op bij kinderen, adolescenten, en bejaarden, dan bij volwassenen.

### ***Amnesie***

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Dit betekent dat (meestal een paar uur) nadat het geneesmiddel is ingenomen de patiënt handelingen uitvoert die hij of zij zich later niet meer kan herinneren. Amnestische effecten kunnen gepaard gaan met ongepast gedrag. De kans op anterograde amnesie neemt toe bij hogere doseringen (zie rubriek 4.8).

### ***Slaapapneu***

Het gebruik van benzodiazepinen bij patiënten met slaapapneu wordt niet aangeraden vanwege het mogelijke additieve effect op de ademhalingsdepressie. Slaapapneu lijkt vaker voor te komen bij patiënten met epilepsie en het verband tussen slaapapneu, de frequentie van insulpen en postictale hypoxie in relatie tot benzodiazepine-geïnduceerde sedatie en ademhalingsdepressie moet overwogen worden. Daarom mag clonazepam alleen gebruikt worden bij patiënten met epilepsie en slaapapneu als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

### ***Aandoeningen van de luchtwegen.***

Bij patiënten met een reeds bestaande aandoening van de luchtwegen (bijv. een chronische obstructieve longaandoening (COPD)), die tevens tegelijkertijd behandeld worden met andere centraal werkzame geneesmiddelen of anti-convulsiemiddelen (anti-epileptica), is een zorgvuldig aan individuele behoeften aangepaste dosering vereist (zie tevens rubriek 4.5). Ademhalingsdepressie kan worden versterkt door een reeds bestaande obstructie van de luchtwegen, hersenbeschadiging of het gelijktijdige gebruik van andere medicijnen die depressie van de ademhaling tot gevolg hebben. Ademhalingsdepressie kan over het algemeen worden voorkomen door de dosering zorgvuldig aan de individuele behoeften van de patiënt aan te passen.

### ***Epilepsie***

De dosering van clonazepam moet zorgvuldig worden aangepast naar individuele behoeften bij patiënten die behandeld worden met andere centraal werkende geneesmiddelen of anti-convulsiemiddelen (anti-epileptica) (zie rubriek 4.5).

Anti-epileptica waaronder clonazepam moeten niet abrupt gestaakt worden bij patiënten met epilepsie aangezien dit een status epilepticus kan veroorzaken. Wanneer een arts besluit dat de dosering van clonazepam moet worden verlaagd of stopgezet, moet dat geleidelijk gebeuren. In dit geval is een combinatie met andere anti-epileptica geïndiceerd.

Bij bepaalde vormen van epilepsie is een verhoging van het aantal epileptische insulpen tijdens langdurige behandeling mogelijk (zie rubriek 4.8).

### ***Aandoeningen van het zenuwstelsel en bewegingsapparaat***

Ongewenste bijwerkingen die het zenuwstelsel en skeletspierstelsel beïnvloeden, evenals vermoeidheid, komen relatief vaak voor en zijn doorgaans van korte duur en gaan vaak spontaan weer over of na vermindering van de dosis gedurende de behandeling. Deze bijwerkingen kunnen deels worden voorkomen door de dosis aan het begin van de behandeling langzaam te verhogen (zie rubriek 4.8).

Vooraf bij een langdurige behandeling of hoge dosering kunnen reversibele aandoeningen voorkomen, zoals dysarthrie, verstoring in de coördinatie van de bewegingen en balans (ataxie) of nystagmus en een visuele verstoring (diplopie).

### ***Ontwenningverschijnselen***

Ontwenningverschijnselen kunnen in het bijzonder optreden wanneer de behandeling wordt stopgezet na een lange periode van gebruik, met name bij een hoge dosering. Ontwenningverschijnselen kunnen zich uiten in tremor, zweten, agitatie, slaapstoornissen en angst, hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, veranderingen in stemming, verwardheid, prikkelbaarheid en status epilepticus (die in verband

gebracht zouden kunnen worden met de onderliggende aandoening). In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusie, verdoving en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijk contact of hallucinaties.

Ook bij het plotseling verlagen van de dagelijkse dosis of het plotseling stopzetten van een kortere behandeling kunnen er tijdelijke ontweningsverschijnselen (reboundverschijnselen) optreden. Aangezien de ontweningsverschijnselen ernstiger zijn na het plotseling staken van de behandeling, moet plotseling stoppen met gebruik van clonazepam vermeden worden en moet de behandeling - zelfs in geval van een kortdurende behandeling - worden gestopt door de dosering geleidelijk te verlagen (zie rubriek 4.2). Het risico van ontweningsverschijnselen wordt verhoogd wanneer benzodiazepinen gebruikt worden in combinatie met sedativa die overdag gebruikt worden (kruis-tolerantie).

#### ***Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden***

Gelijktijdig gebruik van Clonazepam TZF en opioïden kan leiden tot sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig voorschrijven van sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals Clonazepam TZF, met opioïden voorbehouden zijn voor patiënten bij wie een alternatieve behandeling niet mogelijk is. Als wordt besloten Clonazepam TZF gelijktijdig voor te schrijven met opioïden, moet de laagst mogelijke effectieve dosis gebruikt worden en moet de behandeling zo kort als mogelijk zijn (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. Om deze reden wordt aangeraden de patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) attent te maken op deze symptomen (zie rubriek 4.5).

#### ***Pediatrische patiënten***

Bij zuigelingen en kleine kinderen kan clonazepam tot verhoogde speekselafscheiding en bronchiale hypersecretie leiden. Speciaal toezicht is dus vereist om er zeker van te zijn dat de luchtwegen vrij blijven.

#### **Specifieke patiëntengroepen**

##### ***Patiënten met een verminderde leverfunctie***

Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie mogen niet met clonazepam behandeld worden. Benzodiazepinen kunnen de ontwikkeling van hepatische encefalopathie bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie stimuleren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Bij patiënten met een licht tot matig verminderde leverfunctie moet clonazepam met de nodige voorzichtigheid worden toegediend en moeten zij daarom de laagst mogelijke dosis ontvangen.

##### ***Bij de volgende patiëntengroepen dient clonazepam met grote voorzichtigheid te worden toegediend:***

- patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie
- patiënten met verminderde nierfunctie
- patiënten met spinale of cerebrale ataxie
- patiënten met een acute alcohol- of drugsintoxicatie
- ouderen en verzwakte patiënten

Bij deze patiënten dient de dosering aanzienlijk te worden verminderd.

#### ***Porfyrie***

Clonazepam kan een porfyrogeen effect hebben. Clonazepam dient daarom met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met porfyrie.

#### **Clonazepam TZF bevat lactose**

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Clonazepam kan in combinatie met één of meer andere anti-epileptica worden toegepast. De kans op

farmacokinetische interacties met deze andere geneesmiddelen is gering. Indien een ander geneesmiddel tegen epilepsie wordt toegediend, dient de respons van de patiënt nauwlettend te worden gevolgd, omdat bijwerkingen, zoals sedatie en apathie, naar alle waarschijnlijkheid vaker zullen optreden. In dergelijke gevallen dient de dosering van elk middel te worden aangepast om het optimale gewenste effect te bereiken (zie rubriek 4.2).

#### ***Farmacokinetische interacties***

Gelijktijdige toediening van leverenzym-inducerende middelen zoals barbituraten, hydantoïnen en anti-epileptica waaronder fenytoïne, fenobarbiton, carbamazepine, lamotrigine en, in mindere mate, valproaat kan leiden tot versnelde afbraak van clonazepam en daardoor tot een 38% lagere plasmaspiegel.

Clonazepam kan invloed hebben op de plasmaconcentraties van fenytoïne. De wederzijdse interactie tussen clonazepam en fenytoïne kan bij gelijktijdige toediening van clonazepam leiden tot ongewijzigde, verlaagde of verhoogde fenytoïne-spiegels afhankelijk van de dosering en patiënt-gerelateerde factoren.

Clonazepam kan de plasmaconcentraties van primidon veranderen (over het algemeen nemen deze toe). Daarom moet tijdens een gelijktijdige behandeling met fenytoïne of primidon the plasmaconcentratie van deze actieve bestanddelen in de gaten worden gehouden.

Clonazepam induceert zelf niet de enzymen die verantwoordelijk zijn voor zijn eigen metabolisme. De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van clonazepam zijn niet duidelijk geïdentificeerd, maar CYP3A4 is een van de betrokken enzymen. CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kunnen het metabolisme van clonazepam beïnvloeden en kunnen leiden tot verhoogde concentraties en werking.

De selectieve serotonineheropnameremmers sertraline (zwakke CYP3A4-inductor) en fluoxetine (CYP2D6-remmer), evenals het anti-epileptische geneesmiddel felbamaat (CYP2C19-remmer; CYP3A4-inductor) hebben bij gelijktijdige toediening geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam.

#### ***Farmacodynamische interacties***

De combinatie van clonazepam met valproaat kan soms petit mal status epilepticus veroorzaken.

Versterking van sedatie en cardiovasculaire depressie kunnen zich voordoen wanneer clonazepam gelijktijdig wordt gebruikt met centraal werkende remmende middelen, evenals met alcohol.

Het gebruik van alcohol moet worden vermeden bij patiënten die met clonazepam worden behandeld (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Bij gelijktijdig gebruik van clonazepam en centraal werkende geneesmiddelen, moet de dosering van elk middel worden aangepast om het optimale gewenste effect te bereiken.

#### **Opioïden**

Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals clonazepam met opioïden verhoogt het risico van sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden, vanwege additieve CZS-depressie. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Clonazepam mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden als dit strikt noodzakelijk is.

Op basis van de pre-klinische studies kan de mogelijkheid dat clonazepam aangeboren misvormingen veroorzaakt, niet worden uitgesloten. Volgens epidemiologische studies zouden anti-epileptica teratogene effecten hebben. Op basis van de gepubliceerde epidemiologische studies is het echter moeilijk uit te maken welk geneesmiddel of welke combinatie van geneesmiddelen verantwoordelijk is voor afwijkingen bij pasgeborenen. Het zou ook kunnen dat de congenitale afwijkingen eerder te wijten zijn aan andere factoren, zoals genetische factoren of de epileptische toestand zelf. In het licht van deze gegevens mag het geneesmiddel tijdens de zwangerschap enkel worden toegediend als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico voor de foetus. Indien clonazepam wordt voorgeschreven aan een patiënt die vruchtbaar is, dan wordt zij aangeraden contact op te nemen met haar arts wanneer zij zwanger wil worden of denkt dat ze zwanger zou kunnen zijn. Indien het behandelen met clonazepam absoluut noodzakelijk is, moet gedurende de zwangerschap, en met name in het eerste trimester, de laagst mogelijke dosis om aanvallen te voorkomen, gebruikt worden. Het tegelijkertijd toedienen van andere anti-epileptica moet, indien mogelijk, vermeden worden.

Er moet rekening mee worden gehouden dat door zwangerschap epilepsie verergerd kan worden.

De behandeling met clonazepam mag niet zonder toestemming van de arts worden stopgezet, aangezien het plotseling staken van de behandeling of een ongecontroleerde verlaging van de dosis kan resulteren in de terugkeer van de epileptische aanvallen gedurende de zwangerschap, waardoor de zwangere vrouw of het ongeboren kind schade kunnen oplopen.

Pasgeborenen van moeders die tijdens de zwangerschap benzodiazepinen hebben gebruikt, kunnen lichamelijke afhankelijkheid ontwikkelen. Die kinderen vertonen ontwenningsverschijnselen tijdens de postpartumfase. Er zijn meldingen van misvormingen en geestelijke achterstand bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan een overdosis van of vergiftiging door benzodiazepine.

Wanneer om dwingende redenen hoge doses van clonazepam tijdens het laatste zwangerschapstrimester of tijdens de bevalling worden toegediend, kan men gevallen van hartritmestoornissen bij de foetus of lichte ademhalingsmoeilijkheden, hypothermie, spierzwakte, lage bloeddruk en zuigmoelijkheden (“floppy-infant syndrome” (slappezuigelingsyndroom)) verwachten. Wat betreft benzodiazepinen zijn er zelden ontwenningsverschijnselen bij pasgeborenen gerapporteerd.

### Borstvoeding

Clonazepam wordt in een kleine hoeveelheid in moedermelk uitgescheiden. Daarom wordt het afgeraden clonazepam te gebruiken in de periode dat u borstvoeding geeft. Indien clonazepam moet worden gebruikt, moet de borstvoeding worden stopgezet.

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

Zelfs bij gebruik zoals voorgeschreven kan clonazepam de reacties zodanig vertragen dat de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen aanzienlijk vermindert. Dit geldt in het bijzonder voor het gelijktijdig innemen van het medicijn met alcohol. Het besturen van een voertuig, de bediening van machines en andere risico-activiteiten moeten dus worden vermeden, bij voorkeur gedurende de hele duur van de behandeling, of tenminste tijdens de eerste dagen. De beslissing hierover komt in elk afzonderlijk geval toe aan de arts en moet in elk geval worden gebaseerd op de respons van de betreffende patiënt op de behandeling en op de toegediende dosis (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende frequenties werden gebruikt bij het vaststellen van de bijwerkingen:

ZeervaaK ( $\geq 1/10$ )

VaaK ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1\ 000$  to  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1\ 000$ )

Zeervzelden ( $< 1/10\ 000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

VaaK	Zelden	Zeervzelden	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			
	trombocytopenie		
<i>Immunsysteemaandoeningen</i>			
		anafylaxie	allergische reacties
<i>Psychische stoornissen</i>			
	Veranderingen in libido		veranderingen in emoties en gemoedstoestand, verwardheid en desoriëntatie, depressie (kan ook met de onderliggende aandoening te maken hebben), paradoxale reacties zoals: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie,

Vaak	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
			zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, wanen, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperactiviteit, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>			
verminderde concentratie, slaperigheid, trage respons op stimuli, spierverslapping, duizeligheid, ataxie	hoofdpijn	gegeneraliseerde aanvallen	Reversibele aandoeningen zoals spraakstoornis (dysarthrie), verstoring in de coördinatie van gang en bewegingen (ataxie), anterograde amnesie en amnestische effecten die gepaard kunnen gaan met ongepast gedrag, Toegenomen frequentie van bepaalde vormen van epilepsie
<i>Oogaandoeningen</i>			
nystagmus			reversibele visuele verstoring (diplopie)
<i>Hartaandoeningen</i>			
			Hartfalen, inclusief hartstilstand
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>			
			ademhalingsdepressie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>			
	misselijkheid, epigastrisch ongemak		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>			
	Urticaria, pruritus, huiduitslag, haarverlies (voorbijgaand), pigmentatieveranderingen		
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>			
spierzwakte			
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>			
	urine-incontinentie		
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>			
	erectiele disfunctie		
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>			
vermoeidheid			
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>			
			vallen en botbreuken (Verhoogd risico bij patiënten die sedatieve geneesmiddelen of alcohol gebruiken, en tevens bij ouderen)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen



Uit gegevens uit de literatuur blijkt dat het gebruik van benzodiazepinen het risico op pneumonie kan verhogen.

Clonazepam heeft een primair afhankelijkheids-potentieel. Zelfs bij het voor enkele weken toedienen van een dagelijkse dosis bestaat het risico van het ontstaan van afhankelijkheid (zie rubriek 4.4). Staken van de behandeling met clonazepam kan tot ontweningsverschijnselen leiden (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

##### ***Endocriene aandoeningen***

Er zijn meldingen van geïsoleerde gevallen van een reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken bij kinderen (onvolledige pubertas praecox).

##### ***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

Bij zuigelingen en jonge kinderen; verhoogde productie van speeksel of van bronchiale secretie (zie rubriek 4.4).

#### 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, [website: www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Benzodiazepinen veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysarthrie en nystagmus. Een overdosering van clonazepam is zelden levensbedreigend, als het geneesmiddel alleen is ingenomen, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als er een coma optreedt, duurt dat gewoonlijk enkele uren, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere patiënten. Een verhoogd aantal aanvallen kan optreden bij patiënten met suprathérapeutische plasmaconcentraties (zie rubriek 5.2). De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen verergeren al reeds bestaande ademhalingsaandoeningen en zijn daardoor ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte. Benzodiazepinen versterken de effecten van andere centraal werkzame middelen, waaronder alcohol.

#### Behandeling

Monitor de vitale tekenen van de patiënt en start ondersteunende maatregelen afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen voornamelijk een symptomatische behandeling vergen voor cardiorespiratoire effecten of effecten op het centrale zenuwstelsel.

Na een overdosis van clonazepam moet verdere absorptie worden voorkomen door middel van een geschikte methode, bijv. behandeling binnen 1-2 uur met actieve kool. Als actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd bij slaperige patiënten. In geval van een gemengde intoxicatie kan een maagspoeling worden overwogen, maar niet als routinemaatregel.

#### Waarschuwing

De benzodiazepine antagonist flumazenil is **niet geïndiceerd** bij patiënten met epilepsie die worden behandeld met benzodiazepinen. Antagonisme van het benzodiazepine-effect bij dergelijke patiënten kan aanvallen uitlokken.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-epileptica, benzodiazepinederivaten

ATC-code: N03AE01

De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gamma-aminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

Evenals andere benzodiazepinen heeft clonazepam sedatieve, hypnotische, anxiolytische, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. Het anticonvulsieve effect is sterker dan de andere effecten.

Het werkingsmechanisme is het gevolg van een versterking van het remmingsmechanisme dat van nature aanwezig is in het centrale zenuwstelsel (CZS), waar de neurotransmitter GABA (gamma-aminoboterzuur) aanwezig is. Er zijn tevens gegevens uit dierenstudies waaruit het effect van clonazepam op serotonine blijkt. Dierproeven en elektro-encefalografische studies bij mensen hebben aangetoond dat clonazepam talrijke types van paroxysmale activiteit, zoals de piekgolfontlading bij absence-aanvallen (petit mal), de trage piekgolf, de veralgemeende piekgolf, de pieken met temporale of andere lokalisaties en onregelmatige piekgolven, snel onderdrukt.

Clonazepam heeft een beter effect op veralgemeende elektro-encefalografische (EEG) afwijkingen dan op focale elektro-encefalografische (EEG) afwijkingen. Uit deze bevindingen blijkt dat clonazepam gunstige effecten heeft bij veralgemeende en focale epilepsie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De werkzame stof clonazepam wordt na orale toediening van clonazepam tabletten snel en bijna volledig opgenomen. De hoogste plasmaconcentraties van clonazepam worden na één tot vier uur bereikt. De absorptiehalfwaardetijd is circa 25 minuten.

De absolute biologische beschikbaarheid van clonazepam is ongeveer 90%, maar met grote verschillen tussen individuen. Clonazepam tabletten zijn bio-equivalent aan een orale oplossing met betrekking tot de totale absorptie van clonazepam, maar de absorptiesnelheid van de tabletten is iets lager dan van een orale oplossing. In de 'steady-state' zijn de plasmaconcentraties van clonazepam bij eenmaal daags dosering drie keer hoger dan na een enkele dosis. De voorspelde accumulaties bij twee- en driemaal daags dosering zijn respectievelijk 5 en 7. Na herhaalde orale dosering van 2 mg driemaal daags was de gemiddelde steady-state plasmaconcentratie van clonazepam vóór dosering 55 g/ml. De relatie tussen plasmaconcentratie en clonazepamdosis is lineair. De plasmaconcentraties van clonazepam die voor een anticonvulsief effect zorgen liggen tussen de 20 en 70 g/ml. Ernstige toxische effecten, die leiden tot een verhoogde frequentie van aanvallen bij sommige patiënten deden zich voor bij de patiënten met steady-state plasmaconcentraties boven 100 g/ml.

### Distributie

Clonazepam wordt snel gedistribueerd in verschillende organen en weefsels, maar wordt voornamelijk in de structuren van het brein opgenomen.

De distributiehalfwaardetijd is circa 0,5–1 uur. Het distributievolume is 3 l/kg. De mate waarin clonazepam aan plasma-eiwit wordt gebonden, bedraagt 82-86%.

### Biotransformatie

Clonazepam wordt extensief gemetaboliseerd door reductie in 7-amino-clonazepam en door N-acetylatie naar 7-acetamido-clonazepam. Ook vindt hydroxylatie plaats op de C-3 positie. Hepatisch cytochroom P450 3A4 wordt betrokken in de nitroreductie van clonazepam naar metabolieten zonder farmacologische activiteit. Ongeveer 50 tot 70% van clonazepam wordt via de urine uitgescheiden en 10 tot 30% via de faeces als metabolieten. Doorgaans komt minder dan 2% van de toegediende dosis als onveranderd clonazepamin in de urine terecht. Zowel niet gebonden als geconjugeerde (glucuronide en sulfaat) metabolieten van clonazepam worden uitgescheiden via de urine.

### Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen de 30 en 40 uur en is onafhankelijk van de toegediende

dosis. De klaring voor clonazepam is bijna 55 ml/min ongeacht het geslacht. Gewichtsgenormaliseerde waarden namen echter af met toenemend lichaamsgewicht.

#### Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen

##### Patiënten met verminderde nierfunctie

Een verminderde nierfunctie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam. De dosis hoeft daarom niet aangepast te worden bij patiënten met verminderde nierfunctie.

##### Patiënten met verminderde leverfunctie

Plasma-eiwitbinding van clonazepam bij patiënten met cirrose is significant anders dan bij gezonde mensen (vrije fractie  $17,1 \pm 1,0\%$  versus  $13,9 \pm 0,2\%$ ). Hoewel de invloed van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van clonazepam niet verder is onderzocht, wijst ervaring met een ander nauwverwant nitrobenzodiazepine (nitrazepam) uit dat klaring van ongebonden clonazepam mogelijk verminderd kan zijn bij patiënten met levercirrose.

##### Oudere patiënten

De farmacokinetiek van clonazepam bij ouderen is niet onderzocht.

##### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Over het algemeen is de eliminatiekinetiek bij kinderen en jongeren tot 18 jaar vergelijkbaar met die bij volwassenen. Na toediening van therapeutische doses (0,03-0,11 mg/kg) bij kinderen en jongeren tot 18 jaar bevonden de serumconcentraties zich in hetzelfde bereik (13-72 g/ml) als de effectieve concentraties bij volwassenen.

Bij pasgeborenen leidde een dosis van 0,10 mg/kg tot plasmaconcentraties tussen 28 en 117 ng/ml aan het einde van een kortdurende infusie, met een daling tot 18-60 ng/ml na 30 minuten. Deze concentraties werden getolereerd zonder duidelijke bijwerkingen. Bij pasgeborenen veranderden de klaringswaarden afhankelijk van de postnatale leeftijd. De eliminatiehalfwaardetijden bij pasgeborenen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

In kinderen werden klaringswaarden van  $0,42 \pm 0,32$  ml/min/kg (leeftijd 2-18 jaar) en  $0,88 \pm 0,4$  ml/min/kg (leeftijd 7-12 jaar) gerapporteerd. Deze waarden namen af met toenemend lichaamsgewicht. Een ketogeen dieet had in kinderen geen effect op de clonazepamplasmaconcentraties.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogeniteit

Er zijn geen 2-jarige carcinogeniteitsonderzoeken met clonazepam uitgevoerd. In een 18-maanden durend chronisch toxiciteitsonderzoek bij ratten werden er echter tot aan hoogst onderzochte dosis van 300 mg/kg/dag geen met de behandeling samenhangende histopathologische veranderingen waargenomen.

#### Mutageniteit

Bij genotoxiciteitstests met het gebruik van bacteriële systemen met *in vitro* of gastheer-gemedieerde metabolische activatie waren er geen aanwijzingen voor een genotoxisch potentieel van clonazepam.

#### Reproductietoxiciteit

Uit onderzoeken naar vruchtbaarheid en algemene voortplantingsfunctie bij ratten kwam bij doses van 10 en 100 mg/kg/dag een verlaagd zwangerschapspercentage en een verminderde overleving van jongen naar voren.

#### Teratogeniciteit

Er werden geen maternale of embryo-foetale effecten waargenomen bij zowel muizen of ratten na orale toediening van clonazepam gedurende organogenese bij doses van respectievelijk tot 20 of 40 mg/kg/dag. In verscheidene onderzoeken met ratten werd na doses van clonazepam tot 20 mg/kg/dag een laag, niet met de dosis samenhangend voorval van een vergelijkbaar patroon van misvormingen (gespleten gehemelte, open oogleden, gefuseerde sternbrae en afwijkingen aan de ledematen) waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat  
Microkristallijne cellulose type 102  
Vooraf gegelatiniseerd (maïs)zetmeel,  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaar de blisterverpakkingen in het doosje, ter bescherming tegen licht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisters van AL // PVC/PVdC in de kartonnen doos  
14, 20, 30, 50, 60, 100 tabletten in de kartonnen doos.

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

### **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**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. Aleksandra Fleminga 2  
03-176 Warschau  
Polen

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

Clonazepam TZF 0,5 mg, tabletten	RVG 129008
Clonazepam TZF 2 mg, tabletten	RVG 129009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**