


Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 1 van 13

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clobazam Aurobindo 10 mg, tabletten
Clobazam Aurobindo 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg clobazam
Elke tablet bevat 20 mg clobazam

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Clobazam Aurobindo 10 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde tablet die aan beide zijden bol is, van ongeveer 6 mm met de opdruk "CL en 10" gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en glad aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Clobazam Aurobindo 20 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, niet-omhulde tablet die aan beide zijden bol is, van ongeveer 8 mm met de opdruk "CL en 20" gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en glad aan de andere kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Kortdurende behandeling van angst.

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. Het effect van Clobazam Aurobindo kan nog enige dagen merkbaar kan zijn, na stopzetten van het gebruik.

- Kortdurende behandeling van angst

Volwassenen

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 2 van 13

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 van 60 mg/dag 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 met de laagst mogelijke effectieve dosis. De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelperiode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. In het algemeen dient de totale behandelduur 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 behandelperiodes (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. De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelingsperiode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig om de noodzaak tot verder behandelen vast te stellen. Bij onvoldoende effect dient de behandeling heroverwogen te worden. 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.

De behandeling dient niet abrupt te worden afgebroken, ook wanneer de respons op de behandeling onvoldoende was; de dosis dient geleidelijk verminderd te worden 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 mag worden verdeeld in 1-3 doses. De hoogste dosis moet in de avond ingenomen worden. Een dosering tot 30 mg mag in 1 keer 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 dosering per dag mag in 2 tot 3 doses verdeeld worden of in 1 keer in de avond ingenomen worden. De hoogste dosis moet in de avond ingenomen worden.

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 3 van 13

Bij kinderen kan een verhoogde reactie op de behandeling en een hogere gevoeligheid voor bijwerkingen voorkomen, daarom is voor kinderen een lage aanvangsdosis en geleidelijke dosisverhoging onder toezicht vereist. Plasmaconcentraties van het geneesmiddel kunnen worden gemeten bij verergering van de aanvallen, status epilepticus, vermoedelijke niet-naleving of vermoedelijke toxiciteit.

Benzodiazepinen moeten niet worden gegeven aan kinderen zonder een zorgvuldige beoordeling van de noodzaak voor het gebruik ervan (zie rubriek 4.4).

Clobazam Aurobindo is 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. Voor kinderen jonger dan 6 jaar zijn er andere producten te krijgen waar de werkzame stof clobazam in zit.

De patiënt moet opnieuw worden onderzocht na een behandelperiode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig 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 bij 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 ingenomen. De tabletten kunnen ook 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
- Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholverslaving
- Gebruik bij 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 voor de behandeling van angst dient de behandelduur niet langer te zijn dan 8-12 weken, inclusief de periode van geleidelijk verminderen.

De behandelingsduur mag alleen worden verlengd na herbeoordeling van de toestand van de patiënt. Het is belangrijk om de patiënt vooraf te informeren dat de behandeling slechts van beperkte duur zal zijn, en precies uit te leggen op welke manier de dosis geleidelijk verminderd zal worden aan het eind van de behandeling. Het is ook belangrijk om de patiënt te waarschuwen tegen het wisselen naar een benzodiazepine met een korte werkingsduur, vanwege het risico van onthoudingsverschijnselen.

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 4 van 13

Tolerantie

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enige vermindering van de hypnotische effectiviteit optreden.

Bij de behandeling van epilepsie met benzodiazepinen, waaronder clobazam, moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van een afname van de anticonvulsieve werkzaamheid (ontwikkeling van tolerantie) in de loop van 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 terugkomen, kan optreden 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 geleidelijk mogelijk af te bouwen, 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 beschreven bij gebruik van benzodiazepinen. In deze gevallen dient de behandeling te worden gestaakt. Deze bijwerkingen treden vaker op bij kinderen en ouderen.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van Clobazam Aurobindo en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's moet gelijktijdig gebruik van sedativa, zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen, zoals Clobazam Aurobindo, met opioïden, worden gereserveerd voor patiënten voor wie geen alternatieve behandelopties mogelijk zijn.

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 5 van 13

Als de beslissing wordt genomen om Clobazam Aurobindo gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dan moet de laagste effectieve dosis worden gebruikt en moet de behandelduur zo kort mogelijk zijn (zie ook rubriek 4.2).

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit opzicht wordt sterk aanbevolen om patiënten en hun verzorgers (indien van toepassing) op de hoogte te stellen van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Trage metaboliseerders van CYP2D6

Bij trage CYP2C19-metaboliseerders waren de niveaus van N-desmethyl-clobazam 9 maal hoger in het plasma en 2 tot 3 maal hoger in de urine dan bij sterke CYP2C19-metaboliseerders. Aangezien dit kan leiden tot meer bijwerkingen, kan een dosisaanpassing van clobazam nodig zijn (bijv. lage startdosis met voorzichtige titratie van de dosis) (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 en producten die cannabidiol bevatten, kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan N-desmethylclobazam. Dit kan leiden tot een verhoogde incidentie 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).

Spierzwakte

Clobazam kan spierzwakte veroorzaken, daarom is bij patiënten met een al bestaande spierzwakte, spinale of cerebellaire ataxie speciale toezicht vereist. Een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met myasthenia gravis.

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 hieronder “Algemeen”).

Specifieke patiëntengroepen

Ouderen


- 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 (bijv. heupfracturen). Een verlaging van de dosering wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten met respiratoire insufficiëntie

- Bij patiënten met chronische of acute respiratoire insufficiëntie dient respiratoire functie te worden gecontroleerd en wordt aanbevolen een lagere dosis te geven 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.

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 6 van 13

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

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

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

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 adjuvante therapie bij therapieresistente epileptische aanvallen, dient de dosis geleidelijk verlaagd te worden om de therapie te staken. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke onthoudingsverschijnselen zoals boven beschreven. Patiënten kunnen tolerantie voor het anti-epileptische effect van clobazam ontwikkelen. In sommige gevallen kan verhoging van de dosering of intermitterend doseren van nut. Dit kan de incidentie van bijwerkingen echter verhogen.

Clobazam Aurobindo 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 anaesthetica.

Voorzichtigheid is geboden wanneer clobazam gebruikt wordt met alcohol. Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen (zie rubriek 5.2) en kan daardoor leiden tot verhoogde effecten van clobazam (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 Aurobindo, met opioïden, verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Dit komt door een aanvullend sedatief effect op het CZS. De dosis en de duur van gelijktijdig gebruik moet worden beperkt (zie rubriek 4.4).

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 7 van 13

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 voorbehoedsmiddelen

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

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.

Spierverslappers

De effecten van spierverslappers, analgetica en distikstofmonoxide kunnen worden versterkt.


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, dient de dosering onder nauwkeurige medische begeleiding (o.a. bloedspiegelbepalingen en EEG) te 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 kan fenytoïne en carbamazepine de omzetting van clobazam in de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam doen toenemen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO Rev.nr. 2305 Pag. 8 van 13
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van clobazam bij zwangere vrouwen. Niettemin heeft een grote hoeveelheid gegevens uit cohortstudies geen bewijs geleverd van het optreden van grote misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel in bepaalde patiënt-controleonderzoeken gevallen van hazenlip en gespleten verhemelte zijn gerapporteerd.

Clobazam wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vruchtbare vrouwen die geen voorbehoedsmiddelen gebruiken (zie rubriek 4.5).

Clobazam passeert de placenta. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vruchtbare vrouwen moeten op de hoogte worden gesteld van de risico's en voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

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

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

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

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

Borstvoeding

Clobazam wordt in de moedermelk afgescheiden en ten gevolge van een lange halfwaardetijd van clobazam en zijn voornaamste metabooliet desmethylclobazam bestaat er een risico op accumulatie. Daardoor mag clobazam niet aan borstvoeding gevende moeders worden gegeven.

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 het vermogen om machines te bedienen

Sedatie, amnesie, verminderde alertheid en verminderde spierfunctie kunnen de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden. Onvoldoende slaapuren, kan de kans op verminderde alertheid vergroten (zie rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel kan de cognitieve functie en het vermogen van de patiënt om veilig te kunnen rijden aantasten.

4.8 Bijwerkingen

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 9 van 13


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, wanen, nachtmerries, woede, hallucinaties, psychotische stoornissen, zelfmoordgedachten en gedragsstoornissen vaker voor dan bij volwassenen.

Daarnaast zijn enkele ernstige bijwerkingen gerapporteerd: Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, respiratoir falen, amnesie en risico op vallen.

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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-Johnsonsyndroom, erythema multiforme en toxische epidermale necrolyse
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Verminderde eetlust*
Soms	Gewichtstoename**
Niet bekend	Gestimuleerde eetlust*
Psychische stoornissen	
Vaak	Prikkelbaarheid***, agressie***, rusteloosheid***, depressie, geneesmiddelentolerantie, agitatie***
Soms	Abnormaal gedrag***, emotionele armoede, verwarde toestand, angst, waanbeelden***, nachtmerrie***, libidoverlies
Niet bekend	Afhankelijkheid, woede***, hallucinatie***, psychotische stoornis***, slaap van slechte kwaliteit, zelfmoordgedachten***, 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	

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 10 van 13

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 paradoxe 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 zich manifesteren.

Paradoxe 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 aanleiding geven tot onthoudingsverschijnselen/reboundssymptomen (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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering


Symptomen

Overdosering van benzodiazepinen uit zich meestal in verschillende gradaties van depressie van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In milde gevallen omvatten de symptomen slaperigheid, geestelijke verwardheid en lethargie. Bij ernstige overdoses kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden de dood omvatten.

Behandeling

Laten braken of maagspoeling kort na inname is zinvol, vooral als het niet zeker is dat de patiënt meer dan tien keer de dagdosis heeft ingenomen. In dat geval kan actieve kool in combinatie met een laxans worden gegeven om de overdosering te behandelen. Wanneer de hoeveelheid overdosis bekend is, kan dit na lange tijd nog effect hebben. Geforceerde diurese of hemodialyse is niet doeltreffend. 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 toediening van vloeistoffen is nuttig om uitdroging te vermijden. Vooral in combinatie met andere sedativa is ondersteuning van vitale functies, vooral van de ademhaling, van belang.

Flumazenil kan gebruikt worden als antidotum.

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO Rev.nr. 2305 Pag. 11 van 13
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

Bij de behandeling van een overdosis moet overwogen worden dat de patiënt meerdere geneesmiddelen gebruikt. Net als bij andere benzodiazepinen is overdosering van clobazam niet levensbedreigend tenzij het geneesmiddel ook wordt gebruikt in combinatie met andere middelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol) (zie ook rubrieken 4.4 en 4.5).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, anxiolytica, benzodiazepinen derivaten, 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 samenstellingen van deze categorie:

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

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 absorptiesnelheid 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 een dosering van 10 mg clobazam 2 keer per dag 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-

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO Rev.nr. 2305 Pag. 12 van 13
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	

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.

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

Eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd van het onverteerde 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-eliminatie halfwaardetijden 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

Chronische toxiciteit

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

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

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

Mutageniciteit


Er zijn geen genotoxische, teratogene of mutagene effecten van clobazam aangetoond.

Carcinogeniciteit

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Clobazam Aurobindo 10 mg, 20 mg, tabletten – RVG 129895, RVG 129896	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2305 Pag. 13 van 13

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Gepregelatineerd zetmeel (maïszetmeel)
Talk
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

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

Clobazam Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC – Aluminiumfolie blisterverpakkingen van 30 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

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

RVG 129895 (10 mg)
RVG 129896 (20 mg)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST