SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg tabletten
Clonazepam Double-e Pharma 2 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg tabletten
1 tablet bevat 0,5 mg clonazepam

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 134 mg lactose

Clonazepam Double-e Pharma 2 mg tabletten
1 tablet bevat 2 mg clonazepam

Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 132 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg:
Witte, ronde, platte tablet met een diameter van 8 mm gegraveerd met “0.5” aan één zijde en een breukstreep aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in 2 gelijke doses.

Clonazepam Double-e Pharma 2 mg:
Witte, ronde, platte tablet met een diameter van 8 mm gegraveerd met “2” aan één zijde en een kruis-breukstreep aan de andere zijde.
De tablet kan worden verdeeld in 2 of 4 gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Clonazepam Double-e Pharma is geïndiceerd voor gebruik als aanvullende behandeling of als monotherapie in refractaire gevallen voor de behandeling van de meeste vormen van epilepsie, in het bijzonder absences waaronder atypische absences, myoclonisch-atonische en tonisch-atonische aanvallen.
Bij epileptische spasmen (waaronder het infantiele epileptische spasmensyndroom) en tonisch-clonische aanvallen is Clonazepam Double-e Pharma geïndiceerd als aanvullende therapie uitsluitend.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering van Clonazepam Double-e Pharma moet in ieder afzonderlijk geval worden aangepast aan de klinische reactie van de patiënt en de mate waarin deze het middel kan verdragen.

Voordat u Clonazepam Double-e Pharma toevoegt aan een bestaande anticonvulsieve behandeling, moet u er rekening mee houden dat het gebruik van meerdere anticonvulsiva kan leiden tot een toename van de bijwerkingen.

Dosering

Initiële behandeling

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

- Zuigelingen en kinderen (≤ 10 jaar of ≤ 30 kg lichaamsgewicht): 0,01 mg/kg/dag tot 0,05 mg/kg/dag.
- Kinderen (≥10 jaar of > 30 kg lichaamsgewicht): 0,25 mg tablet twee keer per dag (½ van 0,5 mg tablet twee keer per dag).
- Jongeren (in de leeftijd 13 - 18 jaar) en volwassenen: 0,5 mg tablet 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 de 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.

Om een optimale doseringsaanpassing te garanderen, kunnen andere farmaceutische vormen/sterkten (orale oplossing) geschikter zijn voor toediening aan deze patiëntengroep.

Dagelijkse doses bij onderhoudsbehandeling			
	Dosering in mg	**0,5 mg tabletten**	**2 mg tabletten**
Kinderen (≥10 jaar of > 30 kg lichaamsgewicht)	3 tot 6	6 tot 12	1½ tot 3
Jongeren (in de leeftijd 13 -18 jaar) en volwassenen	4 tot 8	8 tot 16	2 tot 4

De dagelijkse doseringen moeten over 2 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.
De dagelijkse dosis voor kinderen mag niet 0,2 mg/kg per lichaamsgewicht overschrijden.

Clonazepam Double-e Pharma moet niet plotseling worden gestopt, maar de dosering moet geleidelijk verlaagd worden (zie ook rubriek 4.4).

Een aanvankelijk goede controle kan bij sommige patiënten na enkele maanden behandeling met Clonazepam Double-e Pharma afnemen.

Specifieke patiëntengroepen

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

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).

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

Chronische pulmonaire insufficiëntie
Bij deze patiënten dient een individuele dosisaanpassing te worden overwogen.

Wijze van toediening
Clonazepam Double-e Pharma is voor oraal gebruik.
De tabletten moeten zonder kauwen met vloeistof worden doorgeslikt.
De tabletten hebben een breukstreep om de toediening van lage doses mogelijk te maken.
Plaats de tablet met de breukstreep naar u toe gericht naar boven en oefen neerwaartse druk uit om het te splijten.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor clonazepam of andere benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Medicijnen, drugs of alcoholafhankelijkheid;
- Coma;
- Ernstige ademhalingsmoeilijkheden;
- Ernstige leverinsufficiëntie, aangezien benzodiazepines hepatische encefalopathie kunnen veroorzaken.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er kan enig verlies aan werkzaamheid optreden tijdens de behandeling met clonazepam.

Risico van gelijktijdig gebruik van opioïden
Gelijktijdig gebruik van Clonazepam Double-e Pharma 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 Double-e Pharma met opioïden voorbehouden zijn voor patiënten bij wie een alternatieve behandeling niet mogelijk is. Als wordt besloten Clonazepam Double-e Pharma 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).

Verminderde leverfunctie
Clonazepam Double-e Pharma moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie, waarbij de laagst mogelijke dosis gebruikt moet worden.

CZS aandoeningen
Clonazepam Double-e Pharma mag alleen met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met spinale of cerebellaire ataxie.

Myasthenia gravis
Speciale voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van Clonazepam Double-e Pharma aan patiënten met myasthenia gravis.

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met een onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel
Gecombineerd gebruik van Clonazepam Double-e Pharma en CZS-remmende medicijnen moet worden vermeden omdat dit de klinische effecten van Clonazepam Double-e Pharma kan versterken. Dit kan resulteren in overmatige sedatie, waaronder coma en overlijden, evenals klinisch relevante ademhalings- en/of cardiovasculaire depressie (zie rubrieken 4.5 en 4.9).

Psychologische en "paradoxale" reacties
Het is bekend dat bij het gebruik van benzodiazepinen zogenaamde "paradoxale" reacties kunnen voorkomen, zoals rusteloosheid, zenuwachtigheid, prikkelbaarheid, agressie, 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. Paradoxale reacties treden vaker op bij kinderen, adolescenten en bejaarden, dan bij volwassenen.
Benzodiazepinen worden niet aanbevolen als primaire behandeling voor psychotische aandoeningen.

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, het optreden van absences en postictale hypoxie moet gerelateerd worden aan benzodiazepine-geïnduceerde sedatie en ademhalingsdepressie. Daarom mag dit medicijn 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) 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 (zie rubriek 4.5).

Clonazepam Double-e Pharma moet 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 insulten tijdens langdurige behandeling mogelijk (zie rubriek 4.8).

Depressie
Patiënten met een voorgeschiedenis 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 Double-e Pharma 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.

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).

Vooral bij een langdurige behandeling en 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).

Middelenmisbruik en verslaving
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.

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

Stopzetting/ontwenningsverschijnselen
Ontwenningsverschijnselen kunnen in het bijzonder optreden wanneer de behandeling wordt stopgezet na een lange periode van gebruik, met name bij een hoge dosering. Ontwenningsverschijnselen kunnen zich uiten in tremor, zweten, agitatie, slaapstoornissen en angst, hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, veranderingen in stemming, verwardheid, prikkelbaarheid en epileptische aanvallen (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, geluid 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 ontwenningsverschijnselen (reboundverschijnselen) optreden.

Omdat het risico op ontwennings- of stopzettingsverschijnselen hoger is na het plotseling staken van de behandeling, moet plotseling stoppen met gebruik van Clonazepam Double-e Pharma vermeden worden en moet de behandeling - zelfs in geval van een kortdurende behandeling - worden gestopt door de dosering geleidelijk te verlagen. Het risico van ontwenningsverschijnselen wordt verhoogd wanneer benzodiazepinen gebruikt worden in combinatie met sedativa die overdag gebruikt worden (kruis-tolerantie).

Porfyrie
Clonazepam kan een porfyrogeen effect hebben. Clonazepam Double-e Pharma dient daarom met bijzondere voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met porfyrie.

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

Ouderen
Het farmacologische effect van benzodiazepinen lijkt groter te zijn bij oudere patiënten dan bij jonge patiënten bij dezelfde plasmaconcentraties van benzodiazepines, mogelijk als gevolg van een leeftijdsgebonden verandering in geneesmiddel-receptorinteracties, post-receptormechanismen en orgaanfunctie.

Pediatrische patiënten
Bij zuigelingen en kleine kinderen kan Clonazepam Double-e Pharma tot verhoogde speekselafscheiding en bronchiale hypersecretie leiden. Speciaal toezicht is dus vereist om er zeker van te zijn dat de luchtwegen vrij blijven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opioïden
Het gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante middelen zoals Clonazepam Double-e Pharma 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).

Clonazepam Double-e Pharma kan in combinatie met één of meer andere anti-epileptica worden toegepast.

Echter, 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 Double-e Pharma kan invloed hebben op de plasmaconcentraties van fenytoïne. De wederzijdse interactie tussen clonazepam en fenytoïne kan bij gelijktijdige toediening van Clonazepam Double-e Pharma

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 de 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 Double-e Pharma zijn niet duidelijk geïdentificeerd, maar CYP3A4 is een van de betrokken enzymen. Voorzichtigheid is geboden bij het inbrengen en stoppen, en tijdens behandeling met krachtige remmers of inductoren van CYP3A4, aangezien een dosisaanpassing nodig kan zijn.
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 Double-e Pharma met valproaat kan soms petit mal status veroorzaken.

Versterking van sedatie en cardiovasculaire depressie kunnen zich voordoen wanneer Clonazepam Double-e Pharma gelijktijdig wordt gebruikt met centraal werkende remmende middelen en alcohol.

Het gebruik van alcohol moet worden vermeden bij patiënten die met Clonazepam Double-e Pharma worden behandeld (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Op basis van de pre-klinische studies kan de mogelijkheid dat clonazepam aangeboren misvormingen veroorzaakt, niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3). Volgens epidemiologische studies zouden anticonvulsiva 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. Dit geneesmiddel mag tijdens de zwangerschap enkel worden toegediend als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico voor de foetus.

Indien Clonazepam Double-e Pharma 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 Double-e Pharma absoluut noodzakelijk is, moet gedurende de zwangerschap, en met name in het eerste trimester, de laagst aanval beheersende dosis gebruikt worden. Het tegelijkertijd toedienen van andere anti-epileptica moet, indien mogelijk, vermeden worden.

Wanneer hoge doses van clonazepam tijdens het laatste zwangerschapstrimester of tijdens de bevalling worden toegediend, kan dit zorgen voor hartritmestoornissen bij het ongeboren kind en hypothermie, hypotonie, lichte ademhalingsdepressie, en zuigmoeilijkheden (*floppy-infant syndrome*, slappezuigelingsyndroom) in de pasgeborene.
Pasgeborenen van moeders die tijdens de latere stadia van zwangerschap benzodiazepinen chronisch hebben gebruikt, kunnen lichamelijke afhankelijkheid ontwikkelen. Die kinderen lopen mogelijk enig risico op het ontwikkelen van ontwenningsverschijnselen in de post-natale periode.

De behandeling met Clonazepam Double-e Pharma 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.

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 of andere gevaarlijke activiteiten moeten dus helemaal worden vermeden, tenminste tijdens de eerste dagen van de behandeling. De beslissing hierover komt in elk afzonderlijk geval toe aan de arts, 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:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/ 1 000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/ 10 000 , < 1/ 1 000)
Zeer zelden (< 1/10 000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen:

Immunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden	Anafylaxie
Niet bekend	Allergische reacties
Psychische stoornissen	
Zelden	Veranderingen in libido
Niet bekend	Veranderingen in emoties en gemoedstoestand, verwardheid en desoriëntatie. Depressie (kan ook met de onderliggende aandoening te make hebben). Paradoxale reacties: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, wanen, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperkinesie, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Concentratiestoornissen, slaperigheid, langere reactietijd, spierverslapping, duizeligheid, ataxie (zie rubriek 4.4)
Zelden	Hoofdpijn

Zeer zelden	Gegeneraliseerde aanvallen
Niet bekend	Reversibele aandoeningen zoals vertraagde of onduidelijke spraak (dysartrie), verstoring in de coördinatie van gang en bewegingen (ataxie) en oogtrillingen (zie rubriek 4.4) Anterograde amnesie en amnestische effecten die gepaard kunnen gaan met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4) Toegenomen frequentie van aanvallen van bepaalde vormen van epilepsie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen	
Vaak	Nystagmus
Niet bekend	Reversibele visuele verstoring (diplopie) (zie rubriek 4.4)
Hartaandoeningen	
Niet bekend	Hartfalen, inclusief hartstilstand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Niet bekend	Ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4)
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zelden	Misselijkheid, epigastrisch ongemak
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zelden	Urticaria, pruritus, huiduitslag, tijdelijk haarverlies, pigmentatieveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Spierzwakte (zie rubriek 4.4).
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden	Urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid (moeheid, flauwte) (zie rubriek 4.4)
Onderzoek	
Zelden	Trombocytopenie
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Niet bekend	Vallen en botbreuken. Verhoogd risico bij patiënten die tegelijk sedatieve geneesmiddelen of alcohol gebruiken en tevens bij ouderen.

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 stopzetting/ontwenningsverschijnselen leiden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Endocriene aandoeningen: Er zijn meldingen van geïsoleerde gevallen van een reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken (onvolledige pubertas praecox).

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Bij zuigelingen en jonge kinderen: verhoogde productie van speeksel en bronchiale hypersecretie (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.

4.9 Overdosering

Symptomen:
Benzodiazepinen veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van clonazepam is heel 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 supratherapeutische 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 en effecten op het centrale zenuwstelsel.

Na een overdosis van Clonazepam Double-e Pharma moet verdere absorptie worden voorkomen door middel van een geschikte methode, bijv. behandeling binnen 1-2 uur met actieve kool. Bij slaperige patiënten die met actieve kool worden behandeld, is het van groot belang dat de luchtwegen vrij blijven. 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 GABA-erge neurotransmissie op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische transmembraan.

Clonazepam heeft 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 paroxismale activiteit, zoals de piekgolfontlading bij absence-aanvallen (petit mal), de trage piekgolf, de

gegeneraliseerde piekgolf, de pieken met temporale of andere lokalisaties en onregelmatige piekgolven, snel onderdrukt.

Gegeneraliseerde EEG-afwijkingen zijn regelmatiger verzwakt dan focale EEG-afwijkingen.
Uit deze bevindingen blijkt dat clonazepam werkzaam is bij gegeneraliseerde en focale epilepsie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening wordt clonazepam snel en bijna volledig opgenomen. De hoogste plasmaconcentraties van clonazepam worden na 1 tot 4 uur bereikt. De absorptiehalfwaardetijd is circa 25 minuten.

De absolute biologische beschikbaarheid van clonazepam is ongeveer 90%, maar met grote verschillen tussen individuen.

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 ng/ml. De relatie tussen plasmaconcentratie en dosis is lineair. Therapeutisch effectieve plasmaconcentraties van clonazepam liggen tussen de 20 en 70 ng/ml. Ernstige toxische effecten, waaronder een verhoogde frequentie van aanvallen, deden zich voor bij de meeste patiënten bij steady-state plasmaconcentraties boven 100 ng/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%.
Clonazepam wordt verondersteld de placentabarrière te passeren en is gedetecteerd in moedermelk.

Biotransformatie
Clonazepam wordt voornamelijk afgebroken 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 farmacologisch inactieve of zwak actieve metabolieten..
50 tot 70% van clonazepam wordt als metabolieten via de urine uitgescheiden en 10 tot 30% via de feces. De renale excretie van onveranderd clonazepam bedraagt gewoonlijk minder dan 2% van de toegediende dosis.

De metabolieten zijn zowel in vrije als in geconjugeerde vorm (als glucuroniden en sulfaten) in de urine aanwezig.

Eliminatie
De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen de 30 en 40 uur en is onafhankelijk van de dosis. De klaring is ongeveer 55 ml/min ongeacht het geslacht, maar de gewichts-genormaliseerde 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 ± 1,0% versus 13,9 ± 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.

Pediatrische populatie
Over het algemeen is de eliminatiekinetiek bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Na toediening van therapeutische doses (0,03-0,11 mg/kg) bij kinderen en adolescenten, bevonden de serumconcentraties zich in hetzelfde bereik (13-72 ng/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. De dosis werd getolereerd zonder duidelijke bijwerkingen. De klaringswaarden van pasgeborenen zijn afhankelijk van de leeftijd na de geboorte. De eliminatiehalfwaardetijden bij pasgeborenen is van dezelfde orde van grootte als die van volwassenen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogeniteit
Er zijn geen conventionele carcinogeniteit onderzoeken 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 genotoxiciteitsonderzoeken 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 voorplantingsgedrag bij ratten kwam bij doses van 10 en 100 mg/kg/dag een verlaagd zwangerschapspercentage en een verminderde overleving van jongen naar voren. Er werden geen maternale of embryo-foetale bijwerkingen 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 konijnen werden consistente patronen van misvormingen (gespleten gehemelte, open oogleden, vergroeide sternebrae en afwijkingen aan de ledematen) waargenomen met een lage, niet-dosisafhankelijke incidentie na toediening van clonazepamdoses tot 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel
Lactose

Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de originele verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg tabletten en 2 mg tabletten:
Witte HDPE flessen met een witte ronde plastic sluiting moeilijk te openen door kinderen met geïntegreerd droogmiddel (silica gel).
Verpakkingsgrootten: 50, 100 of 150 tabletten

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg tabletten:
Blisterverpakkingen van OPA/Al/PVC//Al met geïntegreerd droogmiddel (silic zuur).
In elke blisterverpakking is elke tablet gekoppeld aan een moleculair zeef droogmiddel (silic zuur).
Blisterverpakkingen worden in kartonnen doosjes verpakt.
Verpakkingsgrootten: 30, 50, 100, 150 of 200 tabletten.

Clonazepam Double-e Pharma 2 mg tabletten:
Blisterverpakkingen van OPA/Al/PVC//Al worden in kartonnen doosjes verpakt.
Verpakkingsgrootten: 30, 50 of 100 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Double-E Pharma Ltd
5th Floor, Block A, The Atrium, Blackthorn Road17 Corrig Road
Sandyford, Dublin 18
Ierland

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

Clonazepam Double-e Pharma 0,5 mg tabletten	RVG 131093
Clonazepam Double-e Pharma 2 mg tabletten	RVG 131094

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 september 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 10 maart 202