

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Clobazam Burk 10 mg, tabletten

Clobazam Burk 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Clobazam Burk 10 mg

Elke tablet bevat 10 mg clobazam.

Clobazam Burk 20 mg

Elke tablet bevat 20 mg clobazam.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke 10 mg tablet bevat 68,80 mg lactose (als lactosemonohydraat) en 18,04 mg lactose .

Elke 20 mg tablet bevat 137,60 mg lactose (als lactosemonohydraat) en 36,08 mg lactose .

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

10 mg: Witte tot gebroken witte, ovale tablet met een functionele breukstreep aan één zijde en met “1” en “0” in reliëf aan de andere zijde, met een afmeting van ongeveer 8,70 mm lengte x 5,05 mm breedte.

20 mg: Witte tot gebroken witte, ovale tablet met een functionele breukstreep aan één zijde en met “2” en “0” in reliëf aan de andere zijde, met een afmeting van ongeveer 11,00 mm lengte x 6,40 mm breedte.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Angst.

Benzodiazepinen zijn uitsluitend geïndiceerd wanneer de aandoening ernstig is, invaliderend is of de patiënt aan extreme spanning blootstelt.

- Als aanvullende therapie bij epilepsie, wanneer de patiënt niet voldoende kan worden gestabiliseerd met andere anti-epileptica alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Angst

De behandeling dient zo kort mogelijk te zijn. De patiënt moet opnieuw worden beoordeeld na een periode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig, om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren, met name wanneer de patiënt symptoomvrij is. In het algemeen mag de totale behandelingsduur (inclusief de afbouwperiode) niet langer zijn dan 8 tot 12 weken.

In bepaalde gevallen kan verlenging van de maximale behandelingsduur noodzakelijk zijn; dit mag echter niet plaatsvinden zonder herbeoordeling van de toestand van de patiënt door een arts met specifieke deskundigheid. Het wordt sterk aanbevolen langdurige, ononderbroken behandelingsperioden te vermijden, aangezien deze kunnen leiden tot afhankelijkheid.

Volwassenen: De gebruikelijke anxiolytische dosering voor volwassenen is 20–30 mg per dag in verdeelde doses of als een enkele dosis 's avonds. Doses tot 60 mg per dag zijn gebruikt bij de behandeling van volwassen opgenomen patiënten met ernstige angst.

De laagste dosis waarmee de symptomen onder controle kunnen worden gehouden, moet worden gebruikt. Na verbetering van de symptomen kan de dosis worden verlaagd. Het middel mag niet langer dan 4 weken worden gebruikt.

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijke beïnvloeding van alertheid en reactievermogen.

Langdurig chronisch gebruik als anxiolyticum wordt niet aanbevolen. De behandeling moet altijd geleidelijk worden afgebouwd. Patiënten die clobazam gedurende lange tijd hebben gebruikt, kunnen een langere periode nodig hebben waarin de dosis geleidelijk wordt verlaagd.

Ouderen: Bij ouderen en verzwakte patiënten, die doorgaans gevoeliger zijn voor de effecten van psychoactieve middelen, kunnen doses van 10–20 mg per dag bij angst worden gebruikt. De behandeling vereist lage startdoseringen en geleidelijke dosisverhogingen onder zorgvuldige controle.

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

Volwassenen: Bij epilepsie bedraagt de startdosering 5–15 mg per dag, met zo nodig verhogingen in stappen van 10 mg tot een maximale dosis van 80 mg per dag.

Kinderen van 6 jaar en ouder: Wanneer voorgeschreven voor behandeling, zijn lage startdoseringen en geleidelijke dosisverhogingen onder zorgvuldige controle vereist. Gewoonlijk wordt aanbevolen de behandeling te starten met 5 mg per dag. Een onderhoudsdosis van 0,3 tot 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag is doorgaans voldoende. Aangezien er geen voor de leeftijd geschikte formulering beschikbaar is om veilige en nauwkeurige dosering mogelijk te maken, kunnen geen doseringsaanbevelingen worden gedaan voor kinderen jonger dan 6 jaar.

De patiënt moet opnieuw worden beoordeeld na een periode van maximaal 4 weken en daarna regelmatig om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te evalueren. Een onderbreking van de behandeling kan nuttig zijn indien gewenning aan het geneesmiddel optreedt, waarna de behandeling opnieuw kan worden gestart met een lage dosis. Aan het einde van de behandeling (ook bij patiënten met onvoldoende respons) wordt, vanwege het verhoogde risico op onthoudingsverschijnselen of reboundverschijnselen na abrupt staken van de behandeling, aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

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

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen: Bij deze patiënten kan sprake zijn van een verhoogde gevoeligheid en een grotere vatbaarheid voor bijwerkingen, waardoor lage startdoseringen en geleidelijke dosisverhogingen onder zorgvuldige controle noodzakelijk zijn. De maximale dosis mag niet worden overschreden.

De patiënt dient regelmatig te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling om zo nodig de dosis of de toedieningsfrequentie te verlagen en overdosering als gevolg van accumulatie te voorkomen.

Dosering

De behandeling moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis. Vanwege de lange halfwaardetijd kan accumulatie optreden bij dagelijks gebruik van Clobazam Burk. Er moet ook rekening mee worden gehouden dat het effect van de werkzame stof nog enkele dagen na het staken van Clobazam Burk merkbaar kan zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor clobazam, benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Myasthenia gravis.

Ernstige respiratoire insufficiëntie.

Slaapapneusyndroom.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- **Alcohol**

Het wordt aanbevolen dat patiënten zich onthouden van alcoholgebruik tijdens behandeling met clobazam (verhoogd risico op sedatie en andere bijwerkingen (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie)).

Benzodiazepinen, waaronder clobazam, dienen met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.

- **Risico's bij gelijktijdig gebruik van opioïden en benzodiazepinen**

Gelijktijdig gebruik van clobazam en opioïden kan leiden tot sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden. Vanwege deze risico's dient gelijktijdig voorschrijven van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals clobazam met opioïden te worden voorbehouden aan patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn.

Indien wordt besloten clobazam gelijktijdig met opioïden voor te schrijven, dient de laagst effectieve dosis te worden gebruikt en moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie ook de algemene doseringsaanbevelingen in rubriek 4.2). Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van respiratoire depressie en sedatie. In dit verband wordt sterk aanbevolen patiënten en hun omgeving te informeren over deze symptomen (zie rubriek 4.5).

- **Tolerantie**

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan enige vermindering van de werkzaamheid van de hypnotische effecten van benzodiazepinen 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) tijdens de behandeling.

- **Afhankelijkheid**

Gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot het ontstaan van lichamelijke en psychische afhankelijkheid. Het risico op afhankelijkheid neemt toe met de dosis en de duur van de behandeling. Dit risico bestaat echter ook bij dagelijks gebruik van clobazam gedurende enkele weken bij therapeutische doses en niet uitsluitend bij mogelijk misbruik van bijzonder hoge doses. Het risico is groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik. Daarom moet de behandelingsduur zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2).

Wanneer lichamelijke afhankelijkheid is ontstaan, zal abrupt staken van de behandeling gepaard gaan met onthoudingsverschijnselen (of reboundverschijnselen). Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, gevoelloosheid en tintelingen in de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, geluid en lichamelijk contact, hallucinaties of epileptische aanvallen.

Rebound-insomnie en angst: een voorbijgaand syndroom waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot behandeling met een benzodiazepine in versterkte vorm terugkeren, kan optreden bij het staken van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met andere reacties, waaronder stemmingsveranderingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien het risico op onthoudingsverschijnselen/reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, wordt aanbevolen de dosering geleidelijk te verlagen.

- **Duur van de behandeling**

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2). Verlenging van de behandeling voorbij deze periode mag niet plaatsvinden zonder herbeoordeling van de situatie.

Het kan nuttig zijn de patiënt bij aanvang van de behandeling te informeren dat deze van beperkte duur zal zijn en nauwkeurig uit te leggen hoe de dosering geleidelijk zal worden verlaagd. Bovendien is het belangrijk dat de patiënt zich bewust is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, waardoor angst voor dergelijke symptomen bij het staken van het geneesmiddel wordt verminderd.

Er zijn aanwijzingen dat, in het geval van benzodiazepinen met een korte werkingsduur, onthoudingsverschijnselen zich binnen het doseringsinterval kunnen manifesteren, vooral wanneer de dosering hoog is. Wanneer benzodiazepinen met een lange werkingsduur worden gebruikt (bijvoorbeeld Clobazam Burk), is het belangrijk te waarschuwen tegen het overschakelen naar een benzodiazepine met een korte werkingsduur, aangezien dan onthoudingsverschijnselen kunnen optreden.

- **Amnesie**

Benzodiazepinen kunnen anterograde amnesie veroorzaken. Deze aandoening treedt meestal enkele uren na inname van het product op. Om het risico te verminderen, dienen patiënten ervoor te zorgen dat zij 7–8 uur ononderbroken kunnen slapen (zie ook rubriek 4.8).

- **Psychiatrische en ‘paradoxe’ reacties**

Reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en andere ongunstige gedragsreacties zijn gemeld bij gebruik van benzodiazepinen. Indien dit optreedt, dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt.

Deze reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

- **Specifieke patiëntengroepen**

Benzodiazepinen mogen niet aan kinderen worden toegediend zonder zorgvuldige beoordeling van de noodzaak van gebruik. Clobazam Burk mag niet worden gebruikt bij kinderen tussen 6 maanden en 3 jaar, behalve in uitzonderlijke gevallen voor anticonvulsieve behandeling waarbij een dwingende indicatie bestaat.

De behandelingsduur moet tot een minimum worden beperkt.

- **Oudere patiënten**

Na langdurig gebruik van benzodiazepinen kan, vooral bij oudere patiënten, in zeer zeldzame gevallen een vermindering van het bewustzijn optreden, soms gepaard gaand met ademhalingsstoornissen; deze effecten kunnen gedurende een aanzienlijke periode aanhouden. Bij ouderen bestaat, vanwege de verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte, een verhoogd risico op vallen, wat kan leiden tot ernstig letsel. Een dosisverlaging wordt aanbevolen.

- **Ernstige huidreacties**

Ernstige huidreacties, waaronder het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), zijn gemeld bij gebruik van clobazam bij zowel kinderen als volwassenen in de postmarketingperiode. In het merendeel van de gemelde gevallen werd gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen, waaronder anti-epileptica die geassocieerd zijn met ernstige huidreacties, gerapporteerd.

SJS/TEN kan fataal verlopen. Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van SJS/TEN, met name gedurende de eerste 8 weken van de behandeling. Clobazam moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer SJS/TEN wordt vermoed. Indien tekenen of symptomen wijzen op SJS/TEN, mag het gebruik van dit geneesmiddel niet worden hervat en moet een alternatieve behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

- **Respiratoire depressie**

Een lagere dosis wordt aanbevolen bij patiënten met chronische of acute respiratoire insufficiëntie vanwege het risico op respiratoire depressie (de ademhalingsfunctie moet worden gecontroleerd en een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn). Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige respiratoire insufficiëntie (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

- **Nier- en leverfunctiestoornissen**

Bij patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen is de respons op clobazam verhoogd en is de gevoeligheid voor bijwerkingen groter; een dosisverlaging kan noodzakelijk zijn. Bij langdurige behandeling moeten de nier- en leverfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, aangezien zij encefalopathie kunnen veroorzaken.

- **Spierzwakte**

Clobazam kan spierzwakte veroorzaken; daarom is bij patiënten met reeds bestaande spierzwakte of spinale of cerebellaire ataxie bijzondere controle vereist en kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met myasthenia gravis.

- **Suïcidale gedachten/suïcidepoging/suicide en depressie**

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogde incidentie van suïcidale gedachten, suïcidepogingen en suicide bij patiënten met of zonder depressie die behandeld worden met benzodiazepinen en andere hypnotica, waaronder clobazam. Een causaal verband is echter niet vastgesteld (zie rubriek 4.8).

- **CYP2C19 trage metaboliseerders**

Bij patiënten die trage metaboliseerders van CYP2C19 zijn, worden hogere spiegels van de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam verwacht in vergelijking met extensieve metaboliseerders. Een dosisaanpassing van clobazam kan noodzakelijk zijn (bijvoorbeeld een lage startdosering met zorgvuldige dosisopbouw (zie rubriek 5.2)).

- **Gelijktijdig gebruik van cannabidiol**

Gelijktijdig gebruik van clobazam met geneesmiddelen en niet-geneesmiddelen die cannabidiol bevatten, kan leiden tot verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam, wat kan resulteren in een verhoogde incidentie van slaperigheid en sedatie. Een dosisaanpassing van clobazam kan noodzakelijk zijn. Niet-geneesmiddelen die cannabidiol bevatten mogen niet gelijktijdig met clobazam worden gebruikt, aangezien zij onbekende hoeveelheden cannabidiol bevatten en van variabele kwaliteit zijn (zie rubriek 4.5 en 5.2).

- **Angst**

Bij patiënten met depressie of angst in samenhang met depressie mag Clobazam Burk uitsluitend worden gebruikt in combinatie met adequate gelijktijdige behandeling.

Vóór behandeling van angsttoestanden die gepaard gaan met emotionele instabiliteit moet eerst worden vastgesteld of de patiënt lijdt aan een depressieve stoornis die aanvullende of andere behandeling vereist.

Bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische aandoeningen wordt het gebruik van benzodiazepinen uitsluitend aanbevolen als aanvullende behandeling, d.w.z. niet als primaire behandeling.

Clobazam Burk tabletten bevatten lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

- **Alcohol**

Gelijktijdige consumptie van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen (zie rubriek 5.2) en daardoor de effecten van clobazam, bijvoorbeeld sedatie, versterken. Dit beïnvloedt het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen.

- **Centraal dempende middelen**

Versterking van het centraal dempende effect kan optreden bij gelijktijdig gebruik met antipsychotica, hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica, anti-epileptica, anesthetica en sederende antihistaminica. Bijzondere voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer clobazam wordt toegediend bij intoxicatie met dergelijke stoffen of met lithium.

- **Opioïden**

Gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepinen of verwante geneesmiddelen zoals clobazam met opioïden verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden als gevolg van een additief centraal dempend effect. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten worden beperkt (zie rubriek 4.4).

- **Anti-epileptica**

Toevoeging van clobazam aan bestaande anti-epileptische medicatie (bijvoorbeeld fenytoïne, valproïnezuur) kan leiden tot veranderingen in de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Indien gebruikt als adjuvans bij epilepsie, dient de dosering van Clobazam Burk te worden vastgesteld op basis van EEG-monitoring en dienen de plasmaconcentraties van de andere geneesmiddelen te worden gecontroleerd.

Fenytoïne en carbamazepine kunnen een toename veroorzaken van de metabole omzetting van clobazam naar de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam, wat kan resulteren in bijwerkingen.

Stiripentol verhoogt de plasmaconcentraties van clobazam en de actieve metaboliet N-desmethyloclobazam door remming van CYP3A en CYP2C19. Monitoring van bloedspiegels wordt aanbevolen vóór de start van behandeling met stiripentol en vervolgens nadat een nieuwe steady-stateconcentratie is bereikt, dat wil zeggen na ongeveer 2 weken.

- **Narcotische analgetica**

Indien clobazam gelijktijdig wordt gebruikt met narcotische analgetica, kan een mogelijke euforie worden versterkt; dit kan leiden tot verhoogde psychische afhankelijkheid.

- **Spierverslappers**

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

- **CYP2C19-remmers**

Sterke en matige remmers van CYP2C19 kunnen leiden tot verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam (N-CLB), de actieve metaboliet van clobazam. Een dosisaanpassing van clobazam kan noodzakelijk zijn bij gelijktijdige toediening met sterke (bijvoorbeeld fluconazol, fluvoxamine, ticlopidine) of matige (bijvoorbeeld omeprazol) CYP2C19-remmers (zie rubriek 5.2).

- **Cannabidiol**

Wanneer cannabidiol en clobazam gelijktijdig worden toegediend, treden bidirectionele farmacokinetische interacties op. Op basis van een onderzoek bij gezonde vrijwilligers kunnen verhoogde spiegels (3- tot 4-voudig) van N-desmethyloclobazam (een actieve metaboliet van clobazam) optreden bij combinatie met cannabidiol, waarschijnlijk gemedieerd door remming van CYP2C19. Verhoogde systemische concentraties van deze werkzame stoffen kunnen leiden tot versterkte farmacologische effecten en een toename van bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van cannabidiol en clobazam verhoogt de incidentie van slaperigheid en sedatie. Dosisverlaging van clobazam dient te worden overwogen indien slaperigheid of sedatie optreedt wanneer clobazam gelijktijdig met cannabidiol wordt toegediend.

- **CYP 2D6-substraten**

Clobazam is een zwakke remmer van CYP2D6. Dosisaanpassing van geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd (bijvoorbeeld dextromethorfan, pimozide, paroxetine, nebivolol) kan noodzakelijk zijn.

- **Leverenzymremmers zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva**

De effecten van clobazam, dat voor zijn metabolisme afhankelijk is van bepaalde leverenzymen, kunnen worden versterkt door geneesmiddelen die deze enzymen remmen, zoals cimetidine en hormonale anticonceptiva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van clobazam bij zwangere vrouwen. Een grote hoeveelheid gegevens afkomstig uit cohortonderzoeken heeft echter geen aanwijzingen opgeleverd voor het optreden van ernstige misvormingen na blootstelling aan benzodiazepinen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel in bepaalde case-controlonderzoeken een verhoogde incidentie van schisis (gespleten lip en gehemelte) werd gerapporteerd.

Clobazam wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken. Clobazam passeert de placenta. Dieronderzoek heeft reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geïnformeerd over de risico's en voordelen van het gebruik van clobazam tijdens de zwangerschap.

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen te worden geïnformeerd dat zij contact moeten opnemen met hun arts over het staken van het geneesmiddel indien zij zwanger zijn of zwanger willen worden. Indien de behandeling met clobazam wordt voortgezet, dient de laagst effectieve dosis te worden gebruikt.

Gevallen van verminderde foetale bewegingen en variabiliteit van de foetale hartfrequentie zijn beschreven na toediening van benzodiazepinen tijdens het tweede en/of derde trimester van de zwangerschap.

Indien clobazam wordt toegediend tijdens de late fase van de zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten bij de pasgeborene worden verwacht, zoals respiratoire depressie (inclusief respiratoire nood en apneu), tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie en voedingsproblemen bij de pasgeborene (het zogenaamde 'floppy infant'-syndroom).

Daarnaast kunnen zuigelingen van moeders die gedurende langere tijd benzodiazepinen hebben gebruikt in de latere fase van de zwangerschap lichamelijke afhankelijkheid hebben ontwikkeld en risico lopen op het ontwikkelen van een onthoudingssyndroom in de postnatale periode. Adequate monitoring van de pasgeborene in de postnatale periode wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Aangezien benzodiazepinen in de moedermelk worden uitgescheiden, mag clobazam niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er is onvoldoende informatie beschikbaar om de effecten van clobazam op de vruchtbaarheid bij mensen te beoordelen.

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

Sedatie, amnesie, verminderde concentratie en verminderde spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij onvoldoende slaap kan de kans op verminderde alertheid toenemen (zie ook rubriek 4.5).

4.8 Bijwerkingen

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: **verminderde eetlust**

Psychische stoornissen

Vaak: **prikkelbaarheid, agressie, rusteloosheid, depressie (reeds bestaande depressie kan aan het licht komen), geneesmiddeltolerantie** (vooral bij langdurig gebruik), **agitatie**

Soms: **abnormaal gedrag, verwardheid, angst, wanen, nachtmerries, verminderd libido** (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling en reversibel)

Frequentie niet bekend: **afhankelijkheid** (vooral bij langdurig gebruik), **initiële slapeloosheid, woede, hallucinaties, psychotische stoornis, slechte slaapkwaliteit, suïcidale gedachten**

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: **slaperigheid**, vooral aan het begin van de behandeling en bij gebruik van hogere doses

Vaak: **sedatie, duizeligheid, aandachtsstoornis, trage spraak/dysartrie/spraakstoornis** (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling en reversibel), **hoofdpijn, tremor, ataxie**

Soms: **emotionele vervlakking, amnesie (kan gepaard gaan met abnormaal gedrag), geheugenstoornis, anterograde amnesie** (binnen het normale dosisbereik, maar vooral bij hogere doses)

Frequentie niet bekend: **cognitieve stoornis, veranderde bewustzijnstoestand** (met name bij oudere patiënten, kan gepaard gaan met ademhalingsstoornissen), nystagmus (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling), **loopstoornis** (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling en reversibel)

Oogaandoeningen

Soms: **diplopie** (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling en reversibel)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Frequentie niet bekend: **respiratoire depressie, respiratoir falen** (met name bij patiënten met reeds verminderde ademhalingsfunctie, bijvoorbeeld bij patiënten met bronchiaal astma of hersenbeschadiging) (zie rubrieken 4.3 Contra-indicaties en 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: **droge mond, misselijkheid, obstipatie**

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: **huiduitslag**

Frequentie niet bekend: **urticaria; Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse (inclusief enkele gevallen met fatale afloop)**

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Frequentie niet bekend: **spierspasmen, spierzwakte**

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: **vermoeidheid**, vooral aan het begin van de behandeling en bij gebruik van hogere doses

Frequentie niet bekend: **vertraagde reactie op prikkels, hypothermie**

Onderzoeken

Soms: **gewichtstoename** (met name bij hoge doses of bij langdurige behandeling)

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: **val**

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

Zoals bij andere benzodiazepinen vormt overdosering gewoonlijk geen levensbedreiging, tenzij gecombineerd met andere centraal dempende middelen. Het risico op een fatale afloop is verhoogd in gevallen van gecombineerde intoxicatie met andere centraal dempende middelen, waaronder alcohol.

Bij de behandeling van overdosering met welk geneesmiddel dan ook dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat meerdere middelen zijn ingenomen.

Braken dient te worden opgewekt (binnen één uur) indien de patiënt bij bewustzijn is, of maagspoeling dient te worden uitgevoerd met bescherming van de luchtweg indien de patiënt bewusteloos is. Indien het legen van de maag geen voordeel oplevert, dient geactiveerde kool te worden toegediend om de absorptie te verminderen. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de respiratoire en cardiovasculaire functies op een intensivere afdeling.

Secundaire eliminatie van clobazam (door geforceerde diurese of hemodialyse) is niet effectief.

Overdosering van benzodiazepinen manifesteert zich doorgaans door verschillende graden van depressie van het centrale zenuwstelsel, variërend van slaperigheid tot coma. In milde gevallen omvatten de symptomen slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie; in ernstigere gevallen kunnen de symptomen ataxie, hypotonie, hypotensie, respiratoire depressie, zelden coma en zeer zelden overlijden omvatten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Benzodiazepinen derivaten
ATC-code: N05BA09.

Clobazam is een 1,5-benzodiazepine. In enkelvoudige doses tot 20 mg of in verdeelde doses tot 30 mg heeft clobazam geen invloed op de psychomotorische functie, vaardigheidsprestaties, het geheugen of hogere cognitieve functies.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- *Absorptie*

Na orale toediening wordt clobazam snel en uitgebreid geabsorbeerd.

De tijd tot maximale plasmaconcentratie (T_{max}) wordt bereikt binnen 0,5–4,0 uur.

Toediening van clobazam-tabletten met voedsel of fijn gemaakt in appelmoes vertraagt de absorptiesnelheid met ongeveer 1 uur, maar heeft geen invloed op de totale mate van absorptie. Clobazam kan onafhankelijk van maaltijden worden toegediend.

Gelijktijdige inname van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen.

- *Distributie*

Na een enkelvoudige 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. Clobazam is lipofiel en verdeelt zich snel door het lichaam. Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse bedroeg het schijnbare distributievolume in steady-state ongeveer 102 L en was het concentratieonafhankelijk binnen het therapeutische bereik. Ongeveer 80–90% van clobazam is gebonden aan plasma-eiwitten.

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

- *Metabolisme*

Clobazam wordt snel en uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Het metabolisme van clobazam vindt voornamelijk plaats via hepatische demethylering tot N-desmethyloclobazam (N-CLB), gemedieerd

door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C19. N-CLB is een actieve metaboliet en de belangrijkste circulerende metaboliet in humaan plasma.

N-CLB ondergaat verdere biotransformatie in de lever tot 4-hydroxy-N-desmethyloclobazam, voornamelijk gemedieerd door CYP2C19.

CYP2C19-trage metaboliseerders vertonen een 5-voudig hogere plasmaconcentratie van N-CLB in vergelijking met extensieve metaboliseerders.

Clobazam is een zwakke remmer van CYP2D6. Gelijktijdige toediening met dextromethorfan leidde tot een toename van 90% in AUC en 59% in C_{max} voor dextromethorfan.

- *Eliminatie*

Op basis van een populatiefarmacokinetische analyse werden de plasma-eliminatiehalfwaardetijden van clobazam en N-CLB geschat op respectievelijk 36 uur en 79 uur.

Clobazam wordt voornamelijk geklaard via hepatisch metabolisme met daaropvolgende renale eliminatie. In een massabalansonderzoek 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 via de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek waarin clobazam (150, 450 of 750 mg/kg/dag) oraal werd toegediend aan drachtige ratten gedurende de periode van organogenese, werden bij alle doses een verhoogde embryo-foetale mortaliteit en een verhoogde incidentie van foetale skeletvariaties waargenomen. De laagste dosis waarbij een effect optrad voor ontwikkelingstoxiciteit bij ratten (150 mg/kg/dag) ging gepaard met plasma-blootstellingen (AUC) voor clobazam en desmethyloclobazam die lager waren dan die bij mensen bij de maximaal aanbevolen humane dosis van 60 mg/dag.

Orale toediening van clobazam (10, 30 of 75 mg/kg/dag) aan drachtige konijnen gedurende de periode van organogenese leidde tot een verminderd foetaal lichaamsgewicht en een verhoogde incidentie van foetale misvormingen (visceraal en skeletaal) bij de middelhoge en hoge doses, en tot een toename van embryo-foetale mortaliteit bij de hoge dosis. De incidentie van foetale variaties was verhoogd bij alle doses. De hoogste geteste dosis ging gepaard met ernstige maternale toxiciteit (mortaliteit). De laagste dosis waarbij een effect optrad voor embryo-foetale toxiciteit bij konijnen (10 mg/kg/dag) ging gepaard met plasma-blootstellingen voor clobazam en N-desmethyloclobazam die lager waren dan die bij mensen bij de maximaal aanbevolen humane dosis van 60 mg/dag.

Daarnaast leidde orale toediening van clobazam (50, 350 of 750 mg/kg/dag) aan ratten gedurende de gehele zwangerschap en lactatie tot een verhoogde embryo-foetale mortaliteit bij de hoge dosis, een verminderde overleving van de jongen bij de middelhoge en hoge doses en veranderingen in het gedrag van de nakomelingen (locomotorische activiteit) bij alle doses.

De laagste dosis waarbij een effect optrad voor de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten (50 mg/kg/dag) ging gepaard met plasma-blootstellingen voor clobazam en N-desmethyloclobazam die lager waren dan die bij mensen bij de maximaal aanbevolen humane dosis van 60 mg/dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactosemonohydraat

lactose

gepregelatineerd zetmeel

maïszetmeel

colloïdaal watervrij siliciumdioxide

talk

magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA/Alu/PVC-aluminium blisterverpakking met 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

Brown & Burk IR Limited
22 Northumberland Road, Ballsbridge,
Dublin 4, Ierland.

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

Clobazam Burk 10 mg, tabletten	RVG 133355
Clobazam Burk 20 mg, tabletten	RVG 133356

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 mei 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST