

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FRISIUM 10 mg, tabletten
FRISIUM 20 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

FRISIUM 10 mg, tabletten
Elke tablet bevat 10 mg clobazam als werkzaam bestanddeel.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 72,3 mg lactosemonohydraat

FRISIUM 20 mg, tabletten
Elke tablet bevat 20 mg clobazam als werkzaam bestanddeel.
Hulpstoffen met bekend effect: Elke tablet bevat 100,0 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

FRISIUM 10 mg, tabletten
Witte, ronde, biconvexe tabletten met aan ene zijde het Hoechst-logo en andere zijde een breukstreep en de markeringen "B" en "GL"
De 10 mg tabletten kunnen in twee evenwaardige helften van 5 mg verdeeld worden.

FRISIUM 20 mg, tabletten
Witte, ronde, afgeplatte tabletten met aan ene zijde het Hoechst-logo en andere zijde een breukstreep en tweemaal de markering "BGO".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Angst. Frisium is alleen aangewezen als de symptomen ernstig, invaliderend of onderwerp van extreem lijden zijn.

Adjuvante behandeling van epilepsie bij patiënten die onvoldoende gestabiliseerd zijn met hun anticonvulsieve monotherapie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt gebaseerd op de volgende richtlijnen:

In alle gevallen moet de behandeling gestart worden met de laagste efficiënte dosis en de maximale dosis mag niet overschreden worden. De dosis en de duur van de behandeling moeten aangepast worden in functie van de indicatie, de ernst van de aandoening en de individuele klinische respons. Gepaste aandacht moet besteed worden aan de mogelijkheid van interferentie met de alertheid en de reactietijd. Het fundamentele principe is om de dosis zo laag mogelijk te houden.

- **Behandeling van angst**

Volwassenen

Gewoonlijk is de startdosis 20 mg clobazam per dag.

Indien nodig, mag deze dosis verhoogd worden. De algemene aanbeveling is om een totale dagdosis van 30 mg niet te overschrijden.

Ouderen

De klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen kunnen toegenomen zijn. De startdosis moet laag zijn en dosisverhogingen in de loop van de behandeling moeten strikt opgevolgd worden (zie rubriek 4.4). In de meeste gevallen volstaat een onderhoudsdosis van 10 tot 15 mg clobazam.

Pediatrische patiënten

De klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen kunnen toegenomen zijn in deze patiëntengroep. De startdosis moet laag zijn en dosisverhogingen in de loop van de behandeling moeten strikt opgevolgd worden. Benzodiazepines zouden niet gebruikt mogen worden bij kinderen zonder de noodzaak ervan nauwgezet te evalueren (zie rubriek 4.3)

Secundaire dosisaanpassing

De dosis kan verlaagd worden indien de symptomen verbeteren.

Tijdstip van inname van de doses :

Als de totale dosis verdeeld wordt over meerdere innamen in de loop van de dag, is het aanbevolen om de hoogste dosis 's avonds in te nemen.

Behandelingsduur

De duur van de behandeling moet zo kort mogelijk zijn. De patiënt moet opnieuw onderzocht worden na een periode van maximaal 4 weken therapie en regelmatig daarna om de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te evalueren, vooral als de patiënt vrij van symptomen is. In het algemeen mag de totale behandelingsduur (d.w.z. met inbegrip van de periode van geleidelijke dosisverlaging) niet langer zijn dan 8 tot 12 weken. In bepaalde gevallen kan het nodig zijn om de behandeling langer toe te dienen dan de maximale behandelingsperiode. De behandeling mag pas verlengd worden nadat de toestand van de patiënt opnieuw werd beoordeeld door een specialist. Het wordt sterk aanbevolen om lange onafgebroken behandelingsperiodes te vermijden omdat ze kunnen leiden tot afhankelijkheid.

Stopzetting van de behandeling

Het wordt sterk aanbevolen om clobazam niet abrupt stop te zetten na een langdurige behandeling maar de dosis geleidelijk te verlagen onder medisch toezicht; zoniet kunnen er ontwenningverschijnselen optreden (zie 4.4. 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

- **Behandeling van epilepsie in combinatie met één of meer andere anticonvulsiva**

Volwassenen

Bij de behandeling van epilepsie moet de dosering aangepast worden aan elke patiënt. Het is aanbevolen om te starten met lage doses (5 tot 15 mg/dag), en, indien nodig, de dosis geleidelijk te verhogen. Gemiddelde voor volwassenen: 0.5 mg/kg/dag.

Ouderen

De klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen kunnen toegenomen zijn. De startdosis moet laag zijn en dosisverhogingen in de loop van de behandeling moeten strikt opgevolgd worden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

De klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen kunnen toegenomen zijn in deze patiëntengroep. De startdosis moet laag zijn en dosisverhogingen in de loop van de behandeling moeten strikt opgevolgd worden. Benzodiazepines zouden niet gebruikt mogen worden bij kinderen zonder de noodzaak ervan nauwgezet te evalueren (zie rubriek 4.3)

- *Kinderen vanaf 6 jaar:*

Het is aanbevolen om te starten met een normale behandeling aan een dosis van 5 mg/dag. Een onderhoudsdosis van 0,3 tot 1,0 mg/kg/dag lichaamsgewicht is meestal voldoende.

- Aangezien er geen aangepaste formulering volgens leeftijd bestaat die een veilige en accurate dosering toelaat, kunnen er geen dosisaanbevelingen gegeven worden voor *kinderen jonger dan 6 jaar*.

Tijdstip van inname van de doses :

Als de totale dosis wordt verdeeld over meerdere inname's per dag, is het aanbevolen om de hoogste dosis 's avonds te nemen. Doses tot 30 mg/dag clobazam mogen als enkelvoudige dosis 's avonds ingenomen worden.

Behandelingsduur

De patiënt moet opnieuw geëvalueerd worden na een periode van maximaal 4 weken therapie en regelmatig daarna om de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te evalueren.

Stopzetting van de behandeling

Aan het einde van de behandeling – ook in gevallen waarbij de klinische respons onvoldoende was – is het sterk aanbevolen om clobazam niet abrupt stop te zetten maar de dosis geleidelijk te verlagen; anders kan de gevoeligheid voor convulsies toenemen en kunnen er ook andere ontwenningverschijnselen optreden.

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatriche patiënten: zie hoger in rubriek 4.2 en rubriek 4.3

Ouderen: zie hoger in rubriek 4.2 en rubriek 4.4

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen:

De klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen kunnen toegenomen zijn in deze patiëntengroep. De startdosis moet laag zijn en dosisverhogingen in de loop van de behandeling moeten strikt opgevolgd worden (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De tabletten kunnen in hun geheel ingeslikt worden zonder erop te kauwen, met een voldoende hoeveelheid vloeistof (ongeveer een half glas water). De tabletten kunnen ook verpulverd worden en, gemengd met appelsap, ingenomen worden (zie rubriek 5.2). Clobazam kan met of zonder voedsel ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor benzodiazepines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.
- Slaapapnoesyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Borstvoeding.

Benzodiazepines mogen enkel toegediend worden aan kinderen na een grondige evaluatie van de noodzaak.

Clobazam mag niet aan kinderen tussen 6 maand en 6 jaar toegediend worden met uitzondering van anticonvulsieve behandeling in geval van noodzakelijke indicatie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alcohol

Het wordt aanbevolen dat patiënten geen alcohol drinken tijdens hun behandeling met clobazam (verhoogd risico op sedatie en andere bijwerkingen (zie rubriek 4.8)).

Risico's door gelijktijdig gebruik van opiaten en benzodiazepines

Gelijktijdig gebruik van opiaten en benzodiazepines, met inbegrip van clobazam, kan resulteren in sedatie, respiratoire depressie, coma en dood. Omwille van deze risico's, behoud het gelijktijdig voorschrijven van opiaten en benzodiazepines voor tot gebruik bij patiënten voor wie alternatieve behandelingsopties ontoereikend zijn.

Indien beslist wordt om clobazam gelijktijdig met opiaten voor te schrijven, schrijf de laagste efficiënte dosis en minimale duur van gelijktijdig gebruik voor en volg de patiënt nauwgezet op voor tekens en symptomen van respiratoire depressie en sedatie (zie sectie 4.5.)

Tolerantie

In geval van gebruik van benzodiazepines, met inbegrip van clobazam, bij de behandeling van epilepsie moet men rekening houden met de mogelijkheid van een afname van het anticonvulsief effect tijdens de behandeling.

Afhankelijkheid

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot fysieke en psychische afhankelijkheid voor deze producten. Het risico om afhankelijkheid te ontwikkelen, hangt af van de dosis en de behandelingsduur en is hoger bij patiënten met antecedenten van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik. Uiterste voorzichtigheid is dus vereist als benzodiazepines worden toegediend aan patiënten met antecedenten van alcohol- of geneesmiddelenmisbruik.

Vanaf het moment dat er fysieke afhankelijkheid bestaat, kan de plotse stopzetting van de behandeling aanleiding geven tot ontwenningssyndromen. Deze omvatten: hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, zenuwachtigheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: stoornissen in de perceptie van de realiteit, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties, en epileptische convulsies.

Een ontwenningssyndroom kan ook optreden wanneer er abrupt wordt overgeschakeld van een langwerkend naar een kortwerkend benzodiazepine.

Het rebound-fenomeen wordt gekenmerkt door het opnieuw optreden in een versterkte vorm van de symptomen waarvoor clobazam initieel werd voorgeschreven (bvb. angst, convulsies). Dit rebound fenomeen kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingswisselingen, angst, slaapstoornissen en agitatie.

De stopzetting van benzodiazepines, vooral plots, biedt een hoger risico op de ontwikkeling van een rebound fenomeen of een ontwenningssyndroom. Het is bijgevolg aanbevolen om de dosering geleidelijk te verlagen.

Amnesie

Benzodiazepines kunnen aanleiding geven tot anterograde amnesie. Deze stoornis treedt meestal enkele uren na de inname van het product op.

Psychiatrische en paradoxale reacties

De volgende reacties kunnen optreden bij het gebruik van benzodiazepines: zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, delirium, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag en gedrag dat als abnormaal wordt beschouwd. Indien één van deze symptomen optreedt, moet de behandeling onderbroken worden. Bejaarde patiënten en kinderen lijken gevoeliger te zijn.

Zelfmoordgedachten/zelfmoordpoging/zelfmoord en depressie

Sommige epidemiologische studies wijzen op een verhoogde incidentie van zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord bij patiënten met of zonder depressie, die behandeld zijn met benzodiazepines en andere hypnotica, waaronder clobazam. Er is echter geen oorzakelijk verband vastgesteld (zie rubriek 4.8).

Levensbedreigende huidreacties

Levensbedreigende huidreacties waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij de inname van clobazam.

De patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen en nauwlettend op huidreacties gecontroleerd worden. De kans dat SJS of TEN optreedt is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling.

Indien er symptomen of tekenen van SJS of TEN (bijv. progressieve huiduitslag vaak met blaarvorming of mucosale laesies) optreden, moet de behandeling met Frisium gestaakt worden.

De beste resultaten in de behandeling van SJS en TEN worden bereikt bij een vroegtijdige diagnose en onmiddellijke staking van alle verdachte geneesmiddelen. Snelle stopzetting geeft een betere prognose.

Wanneer zich SJS of TEN ontwikkelen bij een patiënt die Frisium gebruikt, mag Frisium nooit meer opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.

Behandelingsduur

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening) en zou niet meer dan 8 tot 12 weken mogen bedragen in geval van angst, met inbegrip van de periode die nodig is om de dosering geleidelijk te verlagen. De behandeling mag niet langer dan 8 tot 12 weken aangehouden worden zonder herbeoordeling.

Het is aanbevolen om de patiënt te informeren vanaf het begin van de behandeling dat de behandeling van beperkte duur is en geleidelijk moet stopgezet worden door de dosis te verlagen. De patiënt moet zich bewust zijn van de mogelijkheid van een rebound fenomeen.

Met een benzodiazepine met lange werkingsduur kan er een ontwenningssyndroom optreden bij de overschakeling op een benzodiazepine met korte werkingsduur.

Bijzondere patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

Benzodiazepines zouden niet gebruikt mogen worden bij kinderen zonder de noodzaak ervan nauwgezet te evalueren; de behandelingsduur moet ook zo kort mogelijk zijn.

Ouderen

Aangezien zij gevoeliger zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte, bestaat er bij oudere patiënten een verhoogd risico op vallen, wat kan leiden tot ernstige letsels. Het wordt aanbevolen de dosis te verlagen (zie rubriek 4.2.).

Patiënten met ademhalingsinsufficiëntie

Een dosisverlaging en het opvolgen van de ademhalingsfunctie is aanbevolen bij patiënten met chronische ademhalingsinsufficiëntie gezien het risico op respiratoire depressie. Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

Patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie zijn de klinische respons en de gevoeligheid voor bijwerkingen toegenomen. Een vermindering van de dosis kan nodig zijn. In geval van lange-termijnbehandeling, dienen de nier- en leverfuncties regelmatig gecontroleerd te worden. Benzodiazepines zijn niet aangewezen voor de behandeling van patiënten met ernstige leverinsufficiëntie omdat ze aanleiding kunnen geven tot encefalopathie.

CYP2C19 laag-metaboliserende patiënten

Bij CYP2C19 laag-metaboliserende patiënten wordt er verwacht dat de waarden van de actieve metaboliet, N-desmethyloclobazam, verhoogd zijn in

vergelijking met hoog-metaboliserende patiënten. Een dosisaanpassing van clobazam kan nodig zijn.

Patiënten met spierzwakte

Clobazam is gecontra-indiceerd bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.3).

Lactose

Omwille van de aanwezigheid van lactose, mogen patiënten die lijden aan congenitale galactosemie, glucose-galactose malabsorptiesyndroom of lactase deficiëntie, Frisium niet innemen.

Depressie

Benzodiazepines mogen niet als monotherapie gebruikt worden voor de behandeling van depressie of angst in associatie met depressie (dit kan zelfmoordpogingen uitlokken bij deze patiënten).

Psychotische ziekten

Benzodiazepines worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van een psychotische ziekte.

Gelijktijdig gebruik van cannabidiol

Het gelijktijdig gebruik van clobazam met geneesmiddelen of niet-geneeskrachtige middelen die cannabidiol bevatten, kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam, wat leidt tot een hogere incidentie van slaperigheid en sedatie. Aanpassing van de dosis van clobazam kan noodzakelijk zijn. Niet-geneeskrachtige middelen die cannabidiol bevatten mogen niet in combinatie met clobazam ingenomen worden aangezien ze ongekende hoeveelheden cannabidiol bevatten en van variabele kwaliteit zijn (zie rubriek 4.5 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Niet aanbevolen associaties

- Gelijktijdig gebruik van alcohol : het sedatief effect van clobazam kan versterkt zijn in geval van associatie met alcohol. Dit fenomeen heeft een invloed op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Gelijktijdig gebruik van alcohol kan de biologische beschikbaarheid van clobazam met 50% verhogen en kan daarom het effect van clobazam versterken.

Noodzakelijke voorzorgen

Associatie met geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken: de centraal deprimerende effecten van clobazam kunnen versterkt worden in geval van gelijktijdig gebruik met, hypnotica, anxiolytica/sedativa, antidepressiva, morfine analgetica, anti-epileptica, geneesmiddelen die gebruikt worden in de anesthesiologie en sedatieve antihistaminica.

Bijzondere aandacht is ook vereist indien clobazam wordt toegediend in het kader van een intoxicatie met deze stoffen of met lithium.

- Bij patiënten met depressie of angst geassocieerd met depressie, mag clobazam enkel worden gebruikt in combinatie met bijkomende aangepaste medicatie. Voor de aanvang van de behandeling van angst geassocieerd met emotionele instabiliteit, moet eerst worden uitgemaakt of de patiënt lijdt aan een depressieve aandoening welke een bijkomende of een andere behandeling vergt.
- Gelijktijdig gebruik van opiaten en benzodiazepines, met inbegrip van clobazam, verhoogt het risico op sedatie, respiratoire depressie, coma en dood omwille van het additief CZS-onderdrukkend effect. Beperk de dosering en duur van gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opiaten (zie sectie 4.4.)
- Bij patiënten met schizofrenie of ander psychische aandoeningen, is het gebruik van benzodiazepines enkel aangewezen al bijkomende therapie, dus niet als primaire behandeling.
- In geval van gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica, kan een toename van de euforie optreden die kan leiden tot een toename van de psychische afhankelijkheid.
- Het effect van spierrelaxantia en stikstofmonoxide kan toegenomen zijn.
- Als clobazam wordt toegediend als adjuvans bij de behandeling van epilepsie met een anticonvulsivum, moet de dosering rigoureuus (EEG-monitoring) aangepast worden omdat een interactie met het basis anticonvulsivum te vrezen is.
- Bij patiënten die behandeld worden met valproïnezuur, kan er een lichte tot matige stijging van de plasmaspiegels van valproïnezuur waargenomen worden.
- De plasmaspiegels van fenytoïne kunnen stijgen bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met clobazam.
- Carbamazepine en fenytoïne kunnen de metabole omzetting van clobazam in zijn actief metaboliet, N-desmethyloclobazam, doen toenemen.
- Het is aanbevolen om de plasmaspiegels van valproïnezuur en fenytoïne te controleren in geval van gelijktijdig gebruik van clobazam.
- Stiripentol verhoogt de plasmawaarden van clobazam en de actieve metaboliet, N-desmethyloclobazam. Monitoring van de bloedwaarden van clobazam wordt aanbevolen.

Stoffen die sommige leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P450) kunnen de effecten van de benzodiazepines versterken. Dit geldt ook in mindere mate voor de benzodiazepines die uitsluitend door conjugatie worden gemetaboliseerd.

Sterke en middelmatige CYP2C19-remmers kunnen een verhoogde blootstelling aan N-desmethyloclobazam (N-CLB), de actieve metaboliet van clobazam, veroorzaken. Een aanpassing van de dosis clobazam kan nodig zijn wanneer gelijktijdig toegediend met sterke (vb. fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) of middelmatige (vb. omeprazole) CYP2C19-remmers (zie rubriek 5.2).

Cannabidiol

Wanneer cannabidiol en clobazam gelijktijdig worden toegediend, ontstaan er bi-directionele PK-interacties. Gebaseerd op een studie bij gezonde vrijwilligers, kunnen verhoogde waarden (3 tot 4 maal verhoogd) van N-desmethyloclobazam (een actieve metaboliet van clobazam) optreden bij gelijktijdig gebruik met cannabidiol, vermoedelijk gemedieerd door CYP2C19 inhibitie. Verhoogde systemische waarden van deze actieve stof kan leiden tot verhoogde farmacologische effecten en tot een vermeerdering van bijwerkingen. Gelijktijdig gebruik van cannabidiol en clobazam verhoogt de incidentie van slaperigheid en sedatie. Wanneer clobazam en cannabidiol samen worden toegediend en slaperigheid of sedatie optreden, moet een verlaging van de dosis van clobazam overwogen worden.

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer. Een aanpassing van de dosis van geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van clobazam bij zwangere vrouwen. Desalniettemin heeft een grote hoeveelheid gegevens die zijn verzameld vanuit cohortonderzoeken geen bewijs aangetoond van het optreden van grote malformaties na blootstelling aan benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap, hoewel in bepaalde case-control onderzoeken melding werd gemaakt van voorvallen van een gespleten lip en verhemelte.

Clobazam wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

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

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

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geïnformeerd om contact op te nemen met hun arts over stopzetting van het product als ze zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden. Als de behandeling met clobazam wordt voortgezet, moet dit met de laagst werkzame dosis gebeuren.

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

Als clobazam wordt toegediend tijdens de late fase van zwangerschap of tijdens de bevalling, kunnen effecten op de pasgeborene worden verwacht, zoals onderdrukte ademhaling (waaronder ademnood en apneu), tekenen van sedatie, hypothermie, hypotonie en voedingsproblemen bij de pasgeborene (zogeneten 'floppy infant syndroom').

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

Borstvoeding

Aangezien clobazam wordt uitgescheiden in de moedermelk, mag het niet toegediend worden tijdens de borstvoeding.

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

Sommige bijwerkingen zoals sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en spierzwakte kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, verminderen.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties aanwezig in onderstaand overzicht worden gedefinieerd volgens deze conventie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Zeer zelden ($< 1/10\ 000$)

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

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak: prikkelbaarheid, agressie, rusteloosheid, depressie (voorafbestaande depressie kan tot uiting komen), geneesmiddelenolerantie (in het bijzonder bij langdurig gebruik), agitatie

Soms: abnormaal gedrag, verwardheid, angst, delusie, nachtmerries, verlies van libido (in het bijzonder bij hoge dosering of bij langdurig gebruik, en is omkeerbaar)

Niet bekend: afhankelijkheid (voornamelijk gedurende langdurig gebruik), initiële slaperigheid, woede, hallucinaties, psychotische stoornis, slechte slaapkwaliteit, zelfmoordgedachten

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid, in het bijzonder in het begin van de behandeling en wanneer hogere doses worden gebruikt

Vaak: sedatie, duizeligheid, aandachtsstoornis, vertraagde spraak/dysarthrie/spraakstoornis (in het bijzonder bij hoge doses of bij langdurig gebruik, en is omkeerbaar), hoofdpijn, tremor, ataxie

Soms: verminderd emotioneel vermogen, amnesie (kan gepaard gaan met abnormaal gedrag), verminderd geheugen, anterograde amnesie (bij het gebruikelijke dosisbereik maar in het bijzonder bij hogere doses)

Niet bekend: cognitieve stoornis, veranderingen in het bewustzijnsniveau (vooral bij oudere patiënten, kan gepaard gaan met stoornissen in de ademhaling), nystagmus (voornamelijk bij hoge doses of langdurig gebruik), onregelmatige gang (in het bijzonder bij hoge dosering of bij langdurig gebruik, en is omkeerbaar)

Oogaandoeningen

Soms: diplopie (in het bijzonder bij hoge dosering of bij langdurig gebruik, en is omkeerbaar)

Ademhalings-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: ademhalingsdepressie, ademhalingsinsufficiëntie (in het bijzonder bij patiënten met een vooraf bestaande ademhalingsfunctie zoals bvb. bij astma of hersenbeschadiging)

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: droge mond, nausea, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: huiduitslag

Niet bekend: fotosensitieve urticaria, Steven-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspier- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: spierspasmen, spierzwakte

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: vermoeidheid vooral in het begin van de behandeling en wanneer hogere doses worden gebruikt

Niet bekend: trage respons op prikkels, hypothermie

Onderzoeken

Soms: gewichtstoename (in het bijzonder bij hoge dosering of bij langdurig gebruik)

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties

Soms: vallen

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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen

Een overdosering met clobazam is niet levensbedreigend voor de patiënt behalve als clobazam geassocieerd werd met andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken (waaronder alcohol). Dit geldt voor alle benzodiazepines.

De overdosering met benzodiazepines kan leiden tot onderdrukking van het centraal zenuwstelsel in verschillende graden, gaande van somnolentie, ataxie, ademhalingsdepressie, hypotensie en, zelden, tot coma.

In lichte gevallen observeert men vooral slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen omvatten de symptomen ataxie, hypotonie, hypertensie, respiratoire depressie, zelden coma en uitzonderlijk een fatale afloop.

Behandeling

Voor de behandeling van overdosering, is het aanbevolen om de betrokkenheid van meerdere middelen in overweging te nemen.

In geval van orale overdosering minder dan 1 uur geleden, moet braken geïnduceerd worden als de patiënt bewust is of, indien dit niet het geval is, moet een maagspoeling met bescherming van de luchtwegen uitgevoerd worden. Na deze termijn kan de toediening van actieve kool de absorptie verminderen.

Secundaire eliminatie van clobazam (door middel van diurese of hemodialyse) is niet efficiënt.

Flumazenil kan nuttig zijn als antidotum.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolyticum en anticonvulsivum van de klasse van de benzodiazepines, ATC code: N05 BA 09

Clobazam is een benzodiazepine van de groep van de 1,5-benzodiazepines. Clobazam heeft anxiolytische en anticonvulsieve eigenschappen.

Werkingsmechanisme

Het werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Deze effecten houden waarschijnlijk verband met een specifieke agonistische werking op een centrale receptor die deel uitmaakt van het complex 'macromoleculaire GABA-OMEGA receptoren', ook BZD₁ en BZD₂ genoemd, die de opening van het chloorkanaal moduleert.

Klinische werkzaamheid

Alle benzodiazepines hebben kwalitatief vergelijkbare eigenschappen : anxiolytisch, sedatief, hypnotisch, myorelaxerend en anticonvulsief. De verschillen tussen de benzodiazepines manifesteren zich op kwantitatief vlak.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de resorptie van clobazam snel en bijna volledig (meer dan 87%). De maximale serumconcentratie wordt bereikt na 1 tot 2 uur.

Distributie

Na eenmalige of multipale toediening van clobazam, varieert de t_{max} van 0.5 tot 4 uur.

Bij gezonde volwassenen bedraagt de gemiddelde t_{max} van N-desmethyloclobazam 3 uur na toediening van 5 mg tweemaal per dag (10 mg totale dagelijkse dosis) tot 80 mg tweemaal per dag (160 mg totale dagelijkse dosis). Na de dosis verhogende titratiefase, worden steady-state concentraties van clobazam en N-desmethyloclobazam bereikt na 9 dagen van 120 mg totale dagelijkse dosis.

De binding van clobazam aan plasma-eiwitten bedraagt 85% tot 91%.

Clobazam passeert de placentabarrière en wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het is mogelijk dat er actieve concentraties bereikt worden in het foetaal bloed en in de moedermelk.

Metabolisatie

De belangrijkste metabolisatie heeft plaats in de lever.

De twee belangrijkste metabolieten die teruggevonden worden in het plasma, zijn N-desmethyloclobazam en 4-hydroxyclobazam. Er kunnen beperkte hoeveelheden van 4-hydroxy-N-desmethyloclobazam aangetroffen worden. N-desmethyloclobazam is een actieve metaboliet. De plasmaconcentratie aan actieve metaboliet N-desmethyloclobazam is 5x hoger in CYP2C19 lage metabolizers dan in hoge metabolizers.

Eliminatie

Het serum eliminatiehalfleven van clobazam bedraagt ongeveer 36 uur (mediaan, men moet rekening houden met een belangrijke interindividuele variabiliteit). Het percentage clobazam dat ongewijzigd wordt aangetroffen in de urine, is verwaarloosbaar.

Het eliminatiehalfleven van N-desmethyloclobazam bedraagt ongeveer 79 uur (mediaan, met een uitgesproken interindividuele variabiliteit).

Bij bejaarde patiënten bestaat er een neiging tot verminderde klaring na orale toediening. Bijgevolg zijn het terminaal halfleven en het distributievolume toegenomen. Bij herhaalde toediening zal de accumulatie van het geneesmiddel dus groter zijn dan bij jongere patiënten. Het effect van de leeftijd op de klaring en op het accumulatieprofiel van clobazam lijkt ook van toepassing te zijn op de actieve metaboliet.

Bij patiënten met ernstig leverlijden, zijn het distributievolume en het terminaal halfleven van clobazam toegenomen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn de plasmaspiegels van clobazam verlaagd, waarschijnlijk als gevolg van een verminderde resorptie. Het terminaal halfleven is weinig beïnvloed door de toestand van de nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijver.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen :

FRISIUM 10 mg tabletten: Lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, watervrij colloïdaal silicium, talk.

FRISIUM 20 mg, tabletten: Lactose monohydraat, magnesiumstearaat, maïszetmeel, watervrij colloïdaal silicium, talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij een temperatuur beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

FRISIUM 10 mg, tabletten
Blisterverpakking (PVC/aluminium).
Dozen van 10, 20, 50 en 250 (ziekenhuisgebruik) tabletten.

FRISIUM 20 mg, tabletten
Blisterverpakking (PVC/aluminium).
Dozen van 10, 20, 50 en 250 (ziekenhuisgebruik) tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel: 02/710.54.00
e-mail: info.belgium@sanofi.com

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

Frisium 10 mg, tabletten: BE245481

Frisium 20 mg, tabletten: BE245472

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

a. Datum van eerste verlening van de vergunning:

Frisium 10 mg, tabletten : 01-11-1977

Frisium 20 mg, tabletten : 03-02-1982

b. Datum van hernieuwing van de vergunning: 05-11-2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023

Datum van laatste goedkeuring:08/2021