

## Indicatie

Angst

## Standpunt Ephor

**Clobazam** wordt door Ephor niet als middel geadviseerd voor de behandeling van pathologische angst en spanning wegens de verlengde halfwaardetijd met verhoogde risico op accumulatie bij ouderen.(1) Het voorkeursmiddel binnen deze groep is lorazepam. Benzodiazepine-agonisten zijn bij de behandeling van angststoornissen geen middelen van eerste keuze, er is een voorkeur voor SSRI's.(2)

Clobazam is geregistreerd voor symptomatische behandeling van angst en als adjuvant-therapie bij epileptische aanvallen, wanneer de patiënt met andere anti-epileptica alleen niet voldoende kan worden gestabiliseerd.(3) Deze laatste indicatie wordt hier niet besproken.

Clobazam is sinds 1982 internationaal in de handel.

Clobazam vergemakkelijkt de remmende neurotransmitter werking van gamma-aminoboterzuur net als andere benzodiazepines. In tegenstelling tot andere benzodiazepines is clobazam is een partiele remmer.(2,3)

**Ervaring:** het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is onbekend.

### Effectiviteit:

#### Angst

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd bij ouderen tussen clobazam en andere benzodiazepines voor de indicatie angst.

**Bijwerkingen:** bij het gebruik van clobazam bij 7643 ouderen van 65 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd  $70.9 \pm 4.6$  jaar) is het valrisico toegenomen met incident rate ratio van 3.01 ( $p= 0.014$ ) ten opzichte van de referentiegroep.(5) Er is een toegenomen gevoeligheid voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte waardoor het risico op vallen is verhoogd. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden. Een lage dosering wordt aangeraden voor ouderen.(1)

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen)..

**Farmacokinetiek:** de halfwaardetijd van clobazam was verlengd bij oude mannen (16.6 h bij jonge mannen versus 47.7 uur bij oude mannen), in oudere vrouwen was dit verschil minder evident (30.7 h bij jonge vrouwen versus 48.6 uur in oude vrouwen) . De totale klaring van clobazam was verminderd bij oude mannen en niet significant verschillend bij oude vrouwen.(6,7)

De actieve metaboliet N-desmethyloclobazam heeft een farmacologische activiteit van 20-100% ten opzichte van clobazam en kan een belangrijke bijdrage leveren aan het veroorzaken van centraal zenuwstelsel toxiciteit, omdat de metaboliet accumuleert tot hogere concentraties dan clobazam.

**Dosering:** de aanvangsdosering dient laag te zijn (5-15 mg/dag). Deze dosering kan, indien nodig, langzaam worden verhoogd. De maximale dosering van 80 mg/dag dient niet te worden overschreden. Een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en vereist een lage aanvangsdosis met geleidelijk dosisverhoging.

**Gebruiksgemak:** 1x per dag een tablet voor het slapen gaan of verdeeld in doses 2-3x per dag. Fijnmalen mag.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Het aantal ouderen dat in RCTs is bestudeerd is onbekend.

### **Praktijkervaring**

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-database 2016)?

65-74 jaar: 513 mannen en 577 vrouwen

≥75 jaar: 271 mannen en 326 vrouwen

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op harde eindpunten voor de gekozen indicatie in de algemene populatie?**

Er zijn geen RCTs bij ouderen gevonden. Er zijn geen vergelijkende onderzoeken gepubliceerd voor ouderen tussen clobazam en andere benzodiazepines voor de indicatie angst. In de algemene populatie toonde een dubbelblinde studie bij 45 patiënten met angst (leeftijd 16-65 jaar) dat de effectiviteit van clobazam bij een dosis van 1x daags 20 mg gelijk was aan diazepam 5mg 3x daags, met als voordeel de verminderde sufheid van clobazam vergeleken met diazepam.(4)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet bekend.

## **Bijwerkingen en veiligheid**

### **Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

Een studie bij 7643 ouderen van 65 jaar en ouder (mean:  $70.9 \pm 4.6$  jaar) liet zien dat 19.2% van de ouderen niet 5 seconde op 1 been kon blijven staan (one leg balance test). Bij het gebruik van clobazam is het valrisico toegenomen met incident rate ratio van 3.01 ( $p=0.014$ ) ten opzichte van de referentiegroep, welke geen clobazam gebruikt en met een normale score op de one leg balance test.(5)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Oudere patiënten kunnen gevoelig zijn voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte waardoor het risico op vallen is verhoogd. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Maagdarmstoornissen en anterograde amnesie zijn voor de oude kwetsbare patiënt ook van belang. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden. Een lage dosering wordt aangeraden voor ouderen.(1-3)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:**

Nee.

**Delier:**

Vaak (1-10%.): Prikkelbaarheid, agressie, rusteloosheid, depressie, agitatie.

Soms (0.1-1%): Abnormaal gedrag, emotionele armoede, verwarde toestand, angst, waan, nachtmerrie.

Frequentie niet bekend: hallucinaties, psychotische stoornis, slaap van slechte kwaliteit, trage response op stimuli.

**Duizeligheid:**

Vaak: 1-10%.

**Valneiging en/of motorische functie:**

Duizeligheid, sufheid, ataxie, spierzwakte en dubbelzien kunnen optreden. Het valrisico en fractuurincidentie zijn verhoogd.

**Sedatieve effecten:**

Vaak: 1-10%.

**Orthostatische effecten:**

Nee.

**Invloed op voedselinname:**

Ja, clobazam geeft vaak (1-10%) een droge mond, nausea, constipatie. Braken, dysfagie, diarree en toegenomen eetlust zijn ook gerapporteerd (frequentie onbekend).

**Hemostase:**

Nee.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:**

Nee. Wel kan respiratoir falen optreden bij hoge doseringen.

**Cognitie:**

Anterograde amnesie kan optreden bij therapeutische doseringen en de kans neemt toe bij hogere doseringen. Anterograde amnesie kan samengaan met onaangepast gedrag.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

Bij het gebruik van clobazam bij 7643 ouderen van 65 jaar en ouder (gemiddelde leeftijd  $70.9 \pm 4.6$  jaar) is het valrisico toegenomen met incident rate ratio van 3.01 ( $p= 0.014$ ) ten opzichte van de referentiegroep.(5) Er is een toegenomen gevoeligheid voor bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en spierzwakte waardoor het risico op vallen is verhoogd. Deze bijwerkingen treden vooral in het begin van de behandeling op. Bij hoge doseringen kunnen bij ouderen paradoxale reacties zoals acute opwinding optreden. Een lage dosering wordt aangeraden voor ouderen.(1)

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Etravirine en stiripentol remmen CYP3A4 en CYP2C19 waardoor de plasmaconcentratie van clobazam en N-desmethylclobazam kan stijgen.(2,3,8) De AUC en Cmax van dextromethorfan stijgen met ong. 90% resp. ong. 59% (KNMP kennisbank).

De plasmaconcentratie van fenytoïne en valproïnezuur kan stijgen.

Clobazam is een zwakke CYP2D6-remmer, dosisaanpassingen van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2D6 (zoals dextromethorfan, pimozide, paroxetine, nebivolol) kan noodzakelijk zijn. Sterke en matige CYP2C19-remmers (zoals fluconazol, fluvoxamine, omeprazol) kunnen leiden tot een verhoogde blootstelling aan de actieve metaboliet N-desmethylclobazam.(3)

De sedatieve werking van alcohol en andere centraal-depressieve stoffen kan worden versterkt; bij combinatie met alcohol kan de biologische beschikbaarheid met ong. 50% toenemen.

Het interactiepotentieel is middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Clobazam is gecontra-indiceerd bij myasthenia gravis, ernstige respiratoire insufficiëntie, slaap-apneusyndroom en bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij een verminderde leverfunctie kan clobazam mogelijk verhoogde reactie en gevoeligheid tot gevolg hebben met een versneld optreden van encefalopathie.(1-3)

## **Farmacokinetiek**

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Een studie bij 29 personen tussen de 18-72 jaar (7 mannen en 6 vrouwen >60 jaar) die een single dosis van 20 mg clobazam namen in nuchtere toestand toonde dat de halfwaardetijd van clobazam verlengd was bij oude mannen (16.6 h bij jonge mannen versus 47.7 uur bij oude mannen), bij oude vrouwen was dit verschil minder evident (30.7h bij jonge vrouwen versus 48.6 uur bij oude vrouwen) . De totale klaring van clobazam was verminderd bij oude mannen en niet significant verschillend bij oude vrouwen.(6)

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Een multiple dose studie met vergelijkbare opzet liet dezelfde resultaten zien. Bij een dosis van 10 mg per dag gedurende 22 dagen lieten oudere mannen hogere steady state plasmaconcentraties en een langzamere klaring zien ten opzichte van jonge mannen. Bij vrouwen werden deze leeftijdsafhankelijke kinetiek verschillen niet aangetoond.(7)

**Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

N-desmethyloclobazam heeft een farmacologische activiteit van 20-100% ten opzichte van clobazam en kan een belangrijke bijdrage leveren aan het veroorzaken van centraal zenuwstelsel toxiciteit, omdat de metaboliet accumuleert tot hogere concentraties dan clobazam. Concentraties van N-desmethyloclobazam zijn lineair gerelateerd aan de dosis en lijken te correleren met zowel therapeutische als toxische respons.(8)

**Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee, de biologische beschikbaarheid (F) is 90-95%.

**Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Plasmaconcentraties van clobazam (>3000 µg/L) en/of N-desmethyloclobazam (>12000 µg/L) kunnen bevestigen of het om een clobazam-intoxicatie gaat.(8)

**Dosis**

De aanvangsdosering dient laag te zijn (5-15 mg/dag). Deze dosering kan, indien nodig, langzaam worden verhoogd. De maximale dosering van 80 mg/dag dient niet te worden overschreden. Een verhoogde gevoeligheid voor bijwerkingen kan voorkomen bij ouderen en vereist een lage aanvangsdosis met geleidelijk dosisverhoging.

**Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Ja, ouderen zijn gevoeliger voor bijwerkingen. Bij ouderen de aanvangsdosis verlagen.

**Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Bij verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet noodzakelijk

**Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Bij een verminderde leverfunctie kan clobazam mogelijk verhoogde reactie en gevoeligheid tot gevolg hebben met een versneld optreden van encefalopathie.(3)

**Gebruiksgemak****Doseringsfrequentie en toediening**

Eénmaal per dag een tablet voor het slapen gaan of verdeeld in doses 2-3x per dag.

Fijnmalen mag.

**Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Nee.

**Patiënten informatie in de bijsluiter****Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?**

Bij ouderen de dosis verlagen.

## Stoppen van de medicatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Daar het risico van de onthoudingsverschijnselen/rebound verschijnselen groter is na het plotseling stopzetten van de behandeling, wordt aangeraden de dosis geleidelijk te verminderen. Er is een stop algoritme beschikbaar.(9)

## Referenties

1. Geneesmiddelenrapport van Ephor: benzodiazepine-agonisten, anxiolytica Versie 2.0: [http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet\\_aug-2011.pdf](http://www.ephor.nl/media/1075/anxiolytica-compleet_aug-2011.pdf)
2. <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/clobazam>
3. [https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,N05BA09](https://db.cbgmeb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,N05BA09)
4. Botter PA. Single daily dose treatment of anxiety with clobazam: a double-blind study versus normal multiple-dose treatment with diazepam. *Curr Med Res Opin.* 1980;6(9):593-7.
5. Rossat A., Fantino B., Bongue B., Colvez A., Nitenberg C., Annweiler C., Beauchet O. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* Vol. 15 (1), 2011. P 72-75.
6. Greenblatt DJ, Divoll M., Puri S.K., Ho I., Zinny M.A., Shader R.I. Clobazam kinetics in the elderly. *Br. J. clin. Pharmac.* (1981), 12, 631-636
7. Greenblatt DJ, Divoll M, Puri SK, Ho I, Zinny MA, Shader RI. Reduced single-dose clearance of clobazam in elderly men predicts increased multiple-dose accumulation. *Clin Pharmacokinet.* 1983 Jan-Feb;8(1):83-94.
8. <http://tdm-monografie.org/monografie/clobazam-en-clonazepam>
9. <http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/deprescribing-algorithm-benzodiazepines.pdf>