

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clobazam Syri Pharma® 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Clobazam.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

1 ml Suspension zum Einnehmen enthält 1,5 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiß bis cremeweiße, viskose Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Clobazam ist ein 1,5-Benzodiazepin, indiziert für Erwachsene zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (2–4 Wochen) ausschließlich schwerer, beeinträchtigender Angstzustände oder solcher, die den Patienten einem nicht tolerierbaren Leidensdruck aussetzen.

Bei der Behandlung von Angstzuständen in Verbindung mit affektiven Störungen darf Clobazam Syri Pharma® nur zusammen mit einer angemessenen Behandlung der Grunderkrankung angewendet werden.

Bei Patienten mit schizophrenen oder anderen psychotischen Erkrankungen wird die Anwendung von Benzodiazepinen nur für die symptomatische Kurzzeitbehandlung von Übererregbarkeit und Agitiertheit empfohlen. Benzodiazepine haben keine antipsychotischen Eigenschaften.

Clobazam Syri Pharma® kann bei Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren als Zusatzmedikation angewendet werden, wenn die Standardbehandlung mit einem oder mehreren Antikonvulsiva fehlgeschlagen ist. Zur Behandlung von einfacher oder komplexer partieller Epilepsie mit oder ohne sekundäre Generalisierung und zur Behandlung aller Arten von generalisierter Epilepsie (tonisch-klonisch, myoklonisch, Absencen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung von Angstzuständen

Erwachsene:

Die übliche anxiolytische Dosis für Erwachsene beträgt 20–30 mg täglich, aufgeteilt in mehrere Dosen oder als Einzeldosis am Abend. Dosen bis zu 60 mg täglich wurden bei erwachsenen, stationär aufgenommenen Patienten mit schweren Angstzuständen angewendet.

Es sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die zur Kontrolle der Symptome ausreicht. Nach einer Besserung der Symptome kann die Dosis reduziert werden.

Das Arzneimittel sollte nicht länger als 4 Wochen angewendet werden. Die chronische Langzeitanwendung als Anxiolytikum wird nicht empfohlen. In bestimmten Fällen kann

eine Verlängerung der maximalen Behandlungsdauer notwendig sein. Eine Verlängerung der Behandlung darf nicht ohne erneute fachärztliche Beurteilung des Zustands des Patienten erfolgen. Es wird dringend empfohlen, eine längerfristige ununterbrochene Behandlung zu vermeiden, da dies zu Abhängigkeit führen kann.

Die Beendigung der Behandlung sollte stets schrittweise erfolgen. Bei Patienten, die Clobazam Syri Pharma® lange Zeit eingenommen haben, kann es nötig sein, die Dosen über einen längeren Zeitraum zu reduzieren.

Ältere Patienten:

Dosen von 10–20 mg täglich können bei älteren Patienten, die empfindlicher auf psychoaktive Wirkstoffe reagieren, zur Behandlung von Angstzuständen angewendet werden. Die Behandlung muss mit geringen Anfangsdosen begonnen werden, die schrittweise und unter sorgfältiger Überwachung erhöht werden.

Behandlung von Epilepsie in Kombination mit einem oder mehreren Antikonvulsiva

Erwachsene:

Bei Epilepsie wird eine Anfangsdosis von 5–15 mg/Tag empfohlen, die nach Bedarf auf maximal 60 mg täglich erhöht werden kann.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten kann bei der Behandlung von Epilepsie mit Clobazam ein erhöhtes Ansprechen und eine erhöhte Anfälligkeit für Nebenwirkungen auftreten. Diese Patienten benötigen niedrige Anfangsdosen mit allmählichen Erhöhungen unter sorgfältiger Beobachtung.

Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren:

Clobazam Syri Pharma®-Dosen sollten individuell angepasst werden. Die Dosen können einmal täglich oder verteilt auf 2–3 Dosen (bei gleicher Tagesgesamtdosis) eingenommen werden.

Bei Verordnung für Kinder muss die Behandlung unter sorgfältiger Überwachung mit einer geringen Anfangsdosis begonnen werden, die schrittweise erhöht werden kann. Clobazam wird üblicherweise in einer geringen Dosis eingeleitet, bei Kindern ab 6 Jahren anfänglich mit 5 mg/Tag oder mit 0,1 mg/kg/Tag bei jüngeren Patienten. Die Dosis kann langsam im Abstand von 7 Tagen in Schritten von 0,1 mg/kg/Tag bis 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden, bis die niedrigste wirksame Dosis erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten.

Studien zufolge kann eine langsame Dosissteigerung dazu beitragen, unerwünschte Ereignisse zu vermeiden und dass eine Dosisreduktion etwaige vorhandene Nebenwirkungen verringern oder eliminieren kann.

In der Fachliteratur wurde das folgende Dosissteigerungsschema vorgeschlagen, um die hohe Variabilität des Metabolismus verbunden mit der Reifung des P450-Systems – insbesondere in Gegenwart von Induktoren und Inhibitoren – zu berücksichtigen: die Dosis sollte bis zum Erreichen der Zieldosis um wöchentlich 0,1 mg/kg bis 0,2 mg/kg erhöht werden.

Eine Erhaltungsdosis von 0,3 bis 1 mg/kg Körpergewicht täglich ist im Allgemeinen ausreichend.

Kinder im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren:

Es fehlen Daten zur Anwendung des Produkts bei Patienten unter 2 Jahren. Clobazam Syri Pharma® darf bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in Ausnahmefällen zur antikonvulsiven Therapie eingesetzt werden, wenn eine eindeutige Epilepsie-Indikation vorliegt. In solchen Ausnahmefällen ist die niedrigste Anfangsdosis (0,1 mg/kg/Tag) zu wählen, und die Dosissteigerung sollte noch vorsichtiger erfolgen, nicht mehr als 0,1 mg/kg/Tag, da bei dieser Population die Stoffwechselwege für Clobazam möglicherweise noch nicht vollständig ausgereift sind. Derzeit können für diese Population keine genauen Dosisempfehlungen gegeben werden.

Während der Zusatztherapie der Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren muss der Patient spätestens nach 4 Wochen und danach alle 4 Wochen erneut untersucht werden, um die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen.

Im Fall einer Toleranzentwicklung kann ein Pausieren der Therapie vorteilhaft sein; danach wird die Therapie mit geringen Anfangsdosen wiederaufgenommen.

Es wird empfohlen, die Dosis am Ende der Behandlung schrittweise zu verringern (auch bei Patienten mit schlechtem Ansprechen), da das Risiko von Entzugserscheinungen/Rebound-Phänomen höher ist, wenn die Behandlung abrupt abgesetzt wird.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion (alle Indikationen):

Die Behandlung muss mit geringen Anfangsdosen begonnen werden und erfordert eine schrittweise Dosissteigerung unter sorgfältiger Überwachung, unabhängig von der Altersgruppe des Patienten.

Clobazam Syri Pharma® Suspension zum Einnehmen wird besonders für Kinder und Erwachsene mit Schwierigkeiten beim Schlucken empfohlen, da es eine sichere und exakte Dosierung ermöglicht.

Art der Anwendung

Nur zum Einnehmen.

Clobazam Syri Pharma® kann mit oder ohne Nahrung gegeben werden.

Das Arzneimittel kann sich während der Lagerung absetzen. Die Flasche muss vor der Anwendung gut geschüttelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Clobazam Syri Pharma® darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Benzodiazepine, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei Patienten mit Abhängigkeit von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen in der Vergangenheit (erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit),
- bei Patienten mit Myasthenia gravis (Risiko der Verschlimmerung der Muskelschwäche),
- bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz (Risiko der Verschlechterung),

- bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom (Risiko der Verschlechterung),
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Risiko des Auslösens einer Enzephalopathie),
- bei stillenden Frauen.

Benzodiazepine dürfen Kindern nicht ohne sorgfältige Einschätzung der Notwendigkeit ihrer Anwendung gegeben werden. Clobazam Syri Pharma® darf nicht bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren angewendet werden, außer in Ausnahmefällen zur antikonvulsiven Therapie, wenn eine eindeutige Epilepsie-Indikation vorliegt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechsel zwischen Darreichungsformen

Bei einigen Patienten, die Clobazam Syri Pharma® einnehmen, erreicht Clobazam höhere Plasmakonzentrationen als bei Einnahme der gleichen Dosis in Tablettenform. Dies kann zu einem erhöhten Risiko von Atemdepression und Sedierung führen, das sich vor allem beim Wechsel von Tabletten zur Suspension bemerkbar machen kann. Deshalb ist beim Wechsel zwischen verschiedenen Clobazam-haltigen Arzneimitteln Vorsicht geboten.

Kinder unter 2 Jahren

Es fehlen Daten zur Anwendung des Produkts bei Patienten unter 2 Jahren. Aus diesem Grund muss der behandelnde Arzt bei Kindern unter 2 Jahren eine sorgfältige Beurteilung und Überwachung der antikonvulsiven Therapie vornehmen.

Amnesie

Benzodiazepine können Amnesie hervorrufen. Bei einem schmerzlichen Verlust oder Trauerfall kann eine psychologische Verarbeitung durch Benzodiazepine behindert werden.

Muskelschwäche

Clobazam kann Muskelschwäche hervorrufen. Deshalb ist bei Patienten mit einer bestehenden Muskelschwäche oder bei Patienten mit spinalen oder zerebellaren Ataxien oder Schlafapnoe eine besondere Überwachung erforderlich und eventuell eine Dosisreduktion notwendig.

Die Anwendung von Clobazam ist bei Patienten mit Myasthenia gravis kontraindiziert.

Depressionen und Persönlichkeitsstörungen

Enthemmende Wirkungen können sich auf verschiedene Arten äußern. Bei depressiven Patienten können Suizid oder gegen die eigene Person oder andere gerichtete, aggressive Verhaltensweisen ausgelöst werden. Deshalb sollten Benzodiazepine Patienten mit Persönlichkeitsstörungen nur mit extremer Vorsicht verschrieben werden. Vor der Behandlung von Angstzuständen, die mit einer affektiven Störung einhergehen, muss zunächst abgeklärt werden, ob der Patient eine depressive Erkrankung hat, die eine Zusatztherapie oder eine andere Behandlung erfordert. Bei Patienten mit Angstzuständen in Verbindung mit einer Depression darf Clobazam nur zusammen mit einer angemessenen Behandlung der Grunderkrankung eingesetzt werden. Die Anwendung von

Benzodiazepinen (wie Clobazam) allein, kann bei solchen Patienten zum Suizid führen.

Patienten mit schizophrenen oder anderen psychotischen Erkrankungen

Benzodiazepine werden nicht zur primären Behandlung von Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Psychiatrische und paradoxe Reaktionen

Reaktionen wie Ruhelosigkeit, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahn, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Nebenwirkungen in Bezug auf das Verhalten treten bekanntermaßen bei Anwendung von Benzodiazepinen auf (siehe Abschnitt 4.8). Sie treten bei Kindern und älteren Menschen mit größerer Wahrscheinlichkeit auf. Sollte dies passieren, muss die Behandlung mit dem Arzneimittel beendet werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkungen ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Clobazam nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Abhängigkeit

Der Gebrauch von Benzodiazepinen – einschließlich Clobazam – kann zur Entwicklung physischer und psychischer Abhängigkeit von diesen Arzneimitteln führen. Das Abhängigkeitsrisiko steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch ist es größer bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- und Drogen-/Arzneimittelmissbrauch. Deshalb sollte die Behandlungsdauer so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Nach Entwicklung einer physischen Abhängigkeit geht eine plötzliche Beendigung der Behandlung mit Entzugserscheinungen (oder Rebound-Phänomen) einher. Kennzeichnend für ein Rebound-Phänomen ist das Wiederauftreten von Symptomen in verstärkter Form, die ursprünglich zur Behandlung mit Clobazam geführt hatten. Dies kann mit anderen Reaktionen einhergehen, wie z. B. Stimmungsschwankungen, Angstzuständen oder Schlafstörungen und Ruhelosigkeit.

Ein Entzugssyndrom kann auch auftreten, wenn plötzlich von einem Benzodiazepin mit langer Wirkdauer (beispielsweise Clobazam Syri Pharma®) auf eines mit kurzer Wirkdauer umgestellt wird.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Im Zusammenhang mit Clobazam wurde nach der Marktzulassung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen über schwerwiegende Hautreaktionen wie beispielsweise Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. Bei den meisten der berichteten Fälle wurden gleichzeitig andere Arzneimittel wie beispielsweise Antiepileptika eingenommen, die mit schwerwiegenden Hautreaktionen verbunden sind.

SJS/TEN können tödlich ausgehen. Patienten müssen insbesondere in den ersten 8 Behandlungswochen engmaschig auf Anzeichen und Symptome von SJS/TEN überwacht werden. Clobazam muss beim Verdacht auf SJS/TEN umgehend abgesetzt werden. Wenn Anzeichen oder Symptome vorliegen, die auf SJS/TEN hindeuten, darf die Behandlung mit diesem Arzneimittel nicht fortgesetzt werden, und alternative Therapiemöglichkeiten sind in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8).

Atemdepression

Die Atemfunktion sollte bei Patienten mit chronischer oder akuter schwerer Ateminsuffizienz überwacht werden. Eine Reduktion der Clobazam-Dosis kann erforderlich sein. Clobazam ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.3).

Nieren- und Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sind das Ansprechen auf Clobazam und die Anfälligkeit für Nebenwirkungen erhöht. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein. Bei einer Langzeitbehandlung müssen die Nieren- und Leberfunktion regelmäßig kontrolliert werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann durch die erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel und Muskelschwäche, das Risiko für Stürze mit schweren Verletzungen erhöht sein. Eine Dosisreduktion wird empfohlen.

Toleranzentwicklung bei Epilepsie

Bei der Behandlung von Epilepsie mit Benzodiazepinen – einschließlich Clobazam – ist die Möglichkeit einer verminderten antikonvulsiven Wirkung im Laufe der Behandlung zu beachten (Toleranzentwicklung).

Schwache CYP2C19-Metabolisierer

Bei Patienten, die schwache CYP2C19-Metabolisierer sind, ist zu erwarten, dass die Spiegel des aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam höher sind als bei extensiven Metabolisierern. Da dies zu vermehrten Nebenwirkungen führen kann, kann eine Dosisanpassung von Clobazam notwendig sein (z. B. niedrige Anfangsdosis mit vorsichtiger Dosis titration, siehe Abschnitt 5.2.).

Alkohol

Es wird empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Clobazam keinen Alkohol trinken (erhöhtes Risiko für Sedierung und andere Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden

Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam Syri Pharma® und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Clobazam Syri Pharma® zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Clobazam Syri Pharma® zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung unter Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5 ml, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Alkohol

Der gleichzeitige Konsum von Alkohol kann die Bioverfügbarkeit von Clobazam um 50 % erhöhen und somit die Wirkungen von Clobazam, wie z. B. Sedierung, verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Dies beeinträchtigt die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Zentral dämpfende Arzneimittel

Insbesondere wenn Clobazam in höheren Dosen angewendet wird, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Antipsychotika, Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, Narkoanalgetika, Antikonvulsiva, Anästhetika und sedierenden Antihistaminika die zentral dämpfende Wirkung verstärkt werden. Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn Clobazam in Fällen einer Intoxikation mit solchen Arzneimitteln oder mit Lithium angewendet wird.

Antikonvulsiva

Die zusätzliche Einnahme von Clobazam zu einer bereits bestehenden antikonvulsiven Medikation (z. B. Phenytoin, Valproinsäure) kann eine Veränderung der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel hervorrufen. Wenn Clobazam als Zusatzmedikation bei Epilepsie angewendet wird, muss die Einstellung der Dosis durch eine EEG-Überwachung erfolgen und die Plasmaspiegel der anderen Arzneimittel kontrolliert werden.

Phenytoin und Carbamazepin können zu einer Zunahme der Biotransformation von Clobazam zum aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam führen.

Stiripentol erhöht die Plasmaspiegel von Clobazam und seinem aktiven Metaboliten

N-Desmethyloclobazam durch Hemmung von CYP3A und CYP2C19. Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Stiripentol und nach Erreichen des neuen Steady State (nach ungefähr 2 Wochen) die Plasmaspiegel zu bestimmen.

Narkoanalgetika

Wenn Clobazam zusammen mit Narkoanalgetika angewendet wird, kann eine mögliche Euphorie verstärkt werden, was zu einer verstärkten psychischen Abhängigkeit führen kann.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien, Analgetika und Distickstoffmonoxid kann verstärkt werden.

CYP2C19-Inhibitoren

Starke und moderate CYP2C19-Inhibitoren können zu einem Anstieg von N-Desmethyloclobazam (N-CLB), dem aktiven Metaboliten von Clobazam, führen. Eine Dosisanpassung von Clobazam kann erforderlich sein, wenn gleichzeitig starke (z. B. Fluconazol, Fluvoxamin, Ticlopidin) oder moderate (z. B. Omeprazol) CYP2C19-Inhibitoren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2D6-Substrate

Clobazam ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Eine Dosisanpassung von Arzneimitteln, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (z. B. Dextromethorphan, Pimozid, Paroxetin, Nebivolol), kann erforderlich sein.

Cytochrom P-450-Enzyminhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die das Cytochrom P-450-Enzymssystem hemmen, wie Cimetidin und Erythromycin, kann die Wirkung von Clobazam verstärken und verlängern.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Clobazam Syri Pharma® mit Opioiden erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und die Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Clobazam bei Schwangeren vor. Dennoch haben eine große Anzahl von Daten, die aus Kohortenstudien stammen, keinen Beleg für das Auftreten von schweren Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen während des 1. Trimesters der Schwangerschaft erbracht, obwohl in bestimmten Fall-Kontroll-Studien über Fälle von Lippen- und Gaumenspalten berichtet wurde.

Die Anwendung von Clobazam während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Clobazam passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über den Nutzen und die Risiken der Anwendung von Clobazam während der Schwangerschaft aufgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten aufgefordert werden, ihren Arzt hinsichtlich einer Beendigung der Behandlung mit Clobazam zu kontaktieren, wenn sie schwanger sind oder schwanger werden möchten. Wird die Behandlung mit Clobazam fortgesetzt, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden.

Fälle von verminderter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden bei Anwendung von Benzodiazepinen während des 2. und/oder 3. Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Wird Clobazam in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Geburt angewendet, sind Auswirkungen auf das Neugeborene, wie Atemdepression (einschließlich Atemnot und Apnoe), Zeichen von Sedierung, Hypothermie, verminderter Muskeltonus und Ernährungsschwierigkeiten (sog. „floppy infant syndrom“) zu erwarten.

Zudem können Kinder, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Benzodiazepine eingenommen haben, eine physische Abhängigkeit entwickeln und somit nach der Geburt ein Risiko für das Auftreten von Entzugserscheinungen haben. Nach der Geburt wird eine geeignete Überwachung des Neugeborenen empfohlen.

Stillzeit

Da Benzodiazepine in die Muttermilch übergehen, dürfen sie bei stillenden Müttern nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. Bei einer Fertilitätsstudie an männlichen und weiblichen Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Clobazam wirkt sich erheblich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen aus.

Sedierung, Amnesie, Konzentrationsstörungen und gestörte Muskelfunktionen können die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen negativ beeinflussen. Bei ungenügender Schlafdauer kann die Wahrscheinlichkeit einer beeinträchtigten Aufmerksamkeit zusätzlich erhöht sein (siehe auch Abschnitt 4.5). Daher sollte das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen so lange unterbleiben, bis festgestellt wird, dass diese Fähigkeiten nicht beeinträchtigt sind.

4.8 Nebenwirkungen

Erkrankungen des Nervensystems

Clobazam kann Sedierung verursachen, die zu Müdigkeit und Schläfrigkeit führt, insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung. Es kann zu Verlängerung der Reaktionszeit, Benommenheit, Emotionsarmut, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche, Ataxie

oder einem feinschlägigen Fingertremor kommen.

Auch können eine langsame oder undeutliche Sprache (Artikulationsstörungen), Unsicherheit beim Gang und Unsicherheit bei anderen motorischen Funktionen oder Libidoverlust auftreten. Diese Störungen treten insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung auf und sind reversibel.

Nach längerer Anwendung von Benzodiazepinen kann es in sehr seltenen Fällen zu Bewusstseinsstörungen kommen, manchmal in Kombination mit Atembeschwerden, insbesondere bei älteren Patienten. Diese Effekte halten manchmal längere Zeit an. Bei Behandlung mit Clobazam wurden diese Beschwerden bisher noch nicht beobachtet.

Es kann eine anterograde Amnesie auftreten, insbesondere bei höheren Dosierungen. Diese Nebenwirkung kann mit unangemessenem Verhalten einhergehen.

Psychiatrische Erkrankungen

Insbesondere bei älteren Menschen und Kindern können paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Reizbarkeit, Ein- und Durchschlafstörungen, akute Erregungszustände, Angstzustände, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, psychotische Reaktionen, suizidale Tendenzen oder häufige Muskelspasmen auftreten. Beim Auftreten solcher Reaktionen muss die Behandlung mit Clobazam beendet werden.

Eine vorbestehende Depression kann während der Benzodiazepin-Therapie demaskiert werden.

Insbesondere bei längerer Anwendung können sich Toleranz und physische und/oder psychische Abhängigkeit entwickeln. Ein Abbruch der Therapie kann zu Entzugerscheinungen oder einem Rebound-Phänomen führen (siehe Abschnitt 4.4). Über Benzodiazepin-Missbrauch wurde berichtet.

Dieses Arzneimittel kann bei Anwendung als Zusatzmedikation in der Behandlung von Epilepsie in seltenen Fällen Ruhelosigkeit und Muskelschwäche hervorrufen.

Wie auch bei anderen Benzodiazepinen muss der therapeutische Nutzen gegen die Risiken der Gewöhnung und Abhängigkeit bei längerer Anwendung abgewogen werden.

Augenerkrankungen

Sehstörungen (Diplopie, Nystagmus). Diese Störungen treten insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung auf und sind reversibel.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Clobazam kann Atemdepression verursachen, vor allem bei Anwendung hoher Dosen. Deshalb kann insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion (z. B. Patienten mit Bronchialasthma) oder bei Patienten mit Hirnschädigungen, eine Ateminsuffizienz auftreten oder sich verschlimmern.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Mundtrockenheit, Obstipation, Appetitverlust, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

In sehr seltenen Fällen können Hautreaktionen wie Ausschlag oder Nesselsucht auftreten. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gewichtszunahme ist möglich, insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung. Diese Störung ist reversibel.

Allgemeine Erkrankungen

Sturz

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218) kann Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosis von Benzodiazepinen äußert sich normalerweise in verschiedenen Schweregraden einer Depression des zentralen Nervensystems mit einer Bandbreite von Benommenheit bis hin zum Koma. In leichten Fällen gehören zu den Symptomen Benommenheit, geistige Verwirrtheit und Letargie, in schwereren Fällen gehören zu den Symptomen u. a. Ataxie, Muskelhypotonie, Hypotonie, Atemdepression, selten Koma und sehr selten Tod. Wie bei anderen Benzodiazepinen stellt eine Überdosis keine Lebensgefahr dar, es sei denn in Kombination mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen (einschließlich Alkohol).

Bei Behandlung einer Überdosis wird empfohlen, die Möglichkeit der Beteiligung mehrerer Wirkstoffe in Erwägung zu ziehen.

Nach einer Überdosis oraler Benzodiazepine sollte (innerhalb einer Stunde) Erbrechen herbeigeführt werden, wenn der Patient bei Bewusstsein ist, oder beim bewusstlosen Patienten eine Magenspülung mit Schutz der Atemwege durchgeführt werden. Wenn eine Magenspülung nicht von Vorteil ist, sollte Aktivkohle gegeben werden, um die Resorption zu reduzieren. Die Atemfunktion sowie die Herz-Kreislauf-Funktion sollten auf der Intensivstation überwacht werden.

Eine sekundäre Elimination von Clobazam (durch forcierte Diurese oder Hämodialyse) ist unwirksam.

Die Anwendung von Flumazenil als Benzodiazepin-Antagonist sollte erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N05BA09

Clobazam ist ein 1,5-Benzodiazepin. In Einzeldosen bis zu 20 mg oder in aufgeteilten Dosen von bis zu 30 mg beeinträchtigt Clobazam nicht die psychomotorische Funktion, die Geschicklichkeit, das Gedächtnis oder höhere geistige Funktionen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clobazam wird nach oraler Gabe schnell und extensiv resorbiert.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentrationen (T_{max}) beträgt 0,5–4,0 Stunden.

Werden Clobazam-Tabletten zu den Mahlzeiten oder zerkleinert zusammen mit Apfelsaft eingenommen, vermindert sich die Resorptionsgeschwindigkeit um ungefähr eine Stunde, wobei die insgesamt resorbierte Menge nicht beeinflusst wird. Clobazam kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gleichzeitiger Alkoholgenuss kann die Bioverfügbarkeit von Clobazam um 50 % erhöhen.

Verteilung

Nach Einmalgabe von 20 mg Clobazam wurden interindividuell stark schwankende maximale Plasmakonzentrationen von 222–709 ng/ml nach 0,25 bis 4 Stunden gemessen. Clobazam ist lipophil und verteilt sich schnell im Körper. Wie eine pharmakokinetische Untersuchung an verschiedenen Populationen zeigte, betrug das Verteilungsvolumen im Steady State ungefähr 102 l und ist im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Clobazam wird zu ungefähr 80–90 % an Plasmaproteine gebunden.

Bei zweimal täglicher Gabe akkumuliert Clobazam ungefähr um das 2- bis 3-Fache des Steady State, während der aktive Metabolit N-Desmethylclobazam (N-CLB) ungefähr um das 20-Fache akkumuliert. Die Steady-State-Konzentration wird ungefähr innerhalb von 2 Wochen erreicht.

Biotransformation

Clobazam wird schnell und extensiv in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich durch hepatische Demethylierung zu N-Desmethylclobazam (N-CLB), unter Beteiligung von CYP3A4 und zu einem geringeren Anteil von CYP2C19. N-CLB ist ein aktiver Metabolit und der im menschlichen Plasma hauptsächlich gefundene Metabolit.

N-CLB wird in der Leber primär durch CYP2C19 weiter zu 4-Hydroxy-N-Desmethylclobazam abgebaut.

Schwache CYP2C19-Metabolisierer zeigen im Vergleich zu extensiven CYP2C19-Metabolisierern eine 5-fach höhere Plasmakonzentration von N-CLB.

Clobazam ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Dextromethorphan führte zu einem Anstieg der AUC von Dextromethorphan um 90 % und der C_{max} -Werte um 59 %.

Die gleichzeitige Anwendung von 400 mg Ketoconazol (CYP3A4-Inhibitor) steigerte die

Clobazam-AUC um 54 %, ohne Auswirkung auf C_{max} . Diese Veränderungen werden nicht als klinisch relevant angesehen.

Elimination

Anhand von pharmakokinetischen Untersuchungen an verschiedenen Populationen kann davon ausgegangen werden, dass die Plasmaeliminationshalbwertszeiten von Clobazam und N-CLB bei 36 bzw. 79 Stunden liegen.

Clobazam wird hauptsächlich durch hepatische Clearance eliminiert mit nachfolgender renaler Ausscheidung. In einer Untersuchung zur Wiederfindung der verabreichten Substanz zeigte sich, dass ca. 80 % der applizierten Dosis mit dem Urin und ca. 11 % mit den Fäzes ausgeschieden werden. Weniger als 1 % von unverändertem Clobazam und weniger als 10 % von unverändertem N-CLB werden über die Nieren ausgeschieden.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Menschen ist die Clearance nach oraler Gabe herabgesetzt. Die terminale Halbwertszeit ist verlängert, das Verteilungsvolumen erhöht. Dies kann nach mehrfachen Gaben zu einer stärkeren Akkumulation als bei jüngeren Menschen führen. Das Alter beeinflusst bei älteren Menschen offenbar auch die Clearance und Akkumulation der aktiven Metaboliten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung ist das Verteilungsvolumen von Clobazam erhöht und die terminale Halbwertszeit verlängert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nimmt die Clobazam-Konzentration im Plasma ab. Dies ist wahrscheinlich durch die geringere Resorption des Arzneimittels bedingt. Die terminale Halbwertszeit ist weitgehend unabhängig von der Nierenfunktion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

Bei Untersuchungen der chronischen Toxizität an Ratten ergab sich im Dosisbereich von 12–1.000 mg/kg Clobazam p. o. täglich eine dosisabhängige Reduzierung der Spontanaktivität, außerdem waren unter hohen Dosen Atemdepression und Hypothermie zu beobachten. Bei Hunden zeigten sich initial im Dosisbereich von 2,5–80 mg/kg täglich dosisabhängig Sedierung, Somnolenz, Ataxie und Tremor. Im weiteren Verlauf verschwanden diese Symptome fast vollständig. Ähnliche dosisabhängige Effekte wurden bei Affen im Dosisbereich von täglich 2,5–20 mg/kg Clobazam p. o. beobachtet.

Reproduktionstoxizität

In Fertilitätsstudien an Mäusen mit täglicher Verabreichung von 200 mg/kg Clobazam und an Ratten, die tägliche Dosen von 85 mg/kg erhielten, wurde keine Beeinträchtigung der Fertilität und der Gravidität beobachtet.

Die orale Verabreichung von Clobazam an trächtige Ratten und Kaninchen während der Organogenese führte zu einer erhöhten embryo-fetalen Mortalität und einer erhöhten Inzidenz an fetalen Skelettveränderungen.

Bei Kaninchen führte Clobazam zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts und vermehrten viszeralen und skelettalen Fehlbildungen der Föten. Darüber hinaus war die Überlebensrate der Jungtiere nach oraler Gabe von Clobazam während der Schwangerschaft und Stillzeit erniedrigt und das Verhalten der Jungtiere verändert (motorische Aktivität). Die beobachteten embryofetalen Effekte gingen mit Plasmaexpositionen gegenüber Clobazam und dem Hauptmetaboliten N-Desmethyloclobazam einher, die geringer waren als nach Anwendung der empfohlenen täglichen Maximaldosis beim Menschen.

Genotoxizität und Karzinogenität

Clobazam ist weder genotoxisch noch krebserregend. Bei Ratten wurde in der höchsten Dosisgruppe (100 mg/kg Körpergewicht) eine signifikante Vermehrung von Follikelzellen gefunden. Im Gegensatz zu anderen Spezies (Maus, Hund, Affe) führt Clobazam bekanntermaßen bei Ratten zu einer Aktivierung der Schilddrüse, wie auch andere Benzodiazepine. Im klinisch relevanten Dosisbereich (20–80 mg) wurden beim Menschen keine Auswirkungen auf die Schilddrüsenfunktion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Sucralose
Xanthangummi
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch nicht länger als 60 Tage verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche: Braunglas

Verschluss: Kindergesicherter Originalitäts-schraubverschluss aus weißem Polypropylen mit HDPE-EPE-Einlage.

Dosierhilfe: 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus Polypropylen mit Markierungen in 0,1 ml-Schritten und Adapter.

Wenn höhere Dosen angewendet werden müssen, sollte die Verwendung eines Messbechers erwogen werden.

Packungsgrößen: 100 und 150 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Arzneimittel kann sich während der Lagerung absetzen. Die Flasche vor der Anwendung gut schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Syri Pharma Limited
Floor 0, 1 WML, 1, Windmill Lane
D02F206 DUBLIN 2
Irland

Mitvertrieb:
Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 59101 525
Telefax: (040) 59101 377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2205142.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
07.10.2020

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt