

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Frisium 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 10 mg Clobazam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 72,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, bikonvexe, runde, 7 mm große Tablette mit einer Bruchrinne und der Prägung „B“ und „GL“ auf der einen Seite und dem geprägten Logo „Hoechst“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Symptomatische Behandlung akuter und chronischer Angstzustände.
- Zusatzmedikation bei Patienten mit epileptischen Anfallsleiden, die mit einer entsprechenden Basistherapie nicht ausreichend einzustellen sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Indikationsgebiet und die Schwere der Krankheit angepasst werden.

Frisium kann möglicherweise die Wachsamkeit und Reaktionszeit beeinträchtigen. Daher gilt der Grundsatz, die Dosis so klein wie möglich zu halten.

Bei akuten Erkrankungen ist die Anwendung von Frisium auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2-wöchiger täglicher Einnahme ist vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis zu klären, ob eine Behandlung mit Frisium weiterhin angezeigt ist.

Nach Besserung der Beschwerden ist eine Dosisreduktion möglich.

Zur Vermeidung von Rezidivrisiken nach längerer Anwendung darf Frisium nicht plötzlich abgesetzt werden, sondern die Dosis muss schrittweise reduziert werden, da sonst Symptome wie Unruhe, Angstzustände und Schlaflosigkeit auftreten können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

- ***Dosierung bei Angstzuständen***

Erwachsene

Beginn der Behandlung mit 20 mg Clobazam pro Tag. Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 30 mg pro Tag erhöht werden. Im Allgemeinen wird empfohlen, eine Tagesdosis von 30 mg nicht zu überschreiten.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Da ältere Patienten möglicherweise verstärkt auf die Behandlung mit Frisium ansprechen und eine höhere Anfälligkeit für Nebenwirkungen bestehen kann, sind niedrige Anfangsdosen und eine allmähliche Dosiserhöhung unter sorgfältiger Beobachtung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Für ältere Patienten wird eine Tagesgesamtdosis von 10–15 mg Clobazam empfohlen.

– Kombinationstherapie bei Epilepsie

Wie bei anderen Benzodiazepinen muss auch bei Frisium mit einem möglichen Nachlassen der antiepileptischen Wirksamkeit im Verlauf der Behandlung gerechnet werden.

Erwachsene

Die Anfangsdosis beträgt 5–15 mg/Tag Clobazam mit allmählicher Dosissteigerung bis zu einer maximalen Tagesdosis von ca. 80 mg.

Weiterhin haben sich auch konstante Dosierungen (z. B. 20 mg/Tag Clobazam) und Intervalltherapie (zwischenzeitliches Aussetzen mit anschließender Neuverordnung von Clobazam) bewährt.

Kinder ab 6 Jahren

Für Kinder ab 6 Jahren wird eine Dosierung von 5 mg Clobazam empfohlen. Eine Erhaltungsdosis von 0,3 bis 1,0 mg/kg Körpergewicht täglich ist im Allgemeinen ausreichend. Für Kinder unter 6 Jahren können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da eine für diese Altersgruppe geeignete Formulierung, die eine sichere und genaue Dosierung ermöglicht, nicht zur Verfügung steht.

Benzodiazepine sollen bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden, ohne die Notwendigkeit einer solchen Therapie sorgfältig abzuwägen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Aufgrund der erhöhten Empfindlichkeit von älteren Patienten für Nebenwirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit, Schwindel und Muskelschwäche, besteht ein erhöhtes Risiko für Stürze, die zu schweren Verletzungen führen können. Eine Dosisreduktion wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Hinweise zur Dosierung

Beendigung der Behandlung (Angstzustände sowie Kombinationsbehandlung bei Epilepsie):

Bei Abschluss der Behandlung – auch im Falle mangelnden Therapieerfolges – ist die Dosis schrittweise zu verringern, da sonst Entzugserscheinungen oder eine erhöhte Anfallsbereitschaft nicht auszuschließen sind.

Wird die Dosis über den Tag verteilt, wird empfohlen, den höheren Dosisanteil am Abend einzunehmen. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können als abendliche Einmalgabe verordnet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Da Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion möglicherweise verstärkt auf die Behandlung mit Frisium ansprechen und eine höhere Anfälligkeit für Nebenwirkungen bestehen kann, sind niedrige Anfangsdosen und eine allmähliche Dosiserhöhung unter sorgfältiger Beobachtung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eine Reduzierung der Dosis kann erforderlich sein.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten können im Ganzen oder zerstoßen mit ausreichend Flüssigkeit (1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Die 10-mg-Tabletten können in zwei gleiche Hälften zu je 5 mg geteilt werden.

Clobazam kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Anwendung

Bei akuten Angstzuständen ist die Anwendung von Frisium auf Einzelgaben oder wenige Tage zu beschränken.

Bei chronischen Angstzuständen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2- bis 4-wöchiger täglicher Einnahme ist vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis zu klären, ob eine Behandlung mit Frisium weiterhin angezeigt ist, besonders wenn der Patient symptomfrei ist. Im Allgemeinen soll die Gesamtdauer der Behandlung 8 bis 12 Wochen (einschließlich Ausschleichphase) nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung der maximalen Behandlungsdauer notwendig sein. Jedoch darf die Behandlung nicht verlängert werden, ohne den Zustand des Patienten erneut zu beurteilen. Eine ununterbrochene längerfristige Einnahme ist zu vermeiden, da sie zur Abhängigkeit führen kann. Bei der Kombinationsbehandlung der Epilepsie hat der Arzt den Zustand des Patienten spätestens nach 4-wöchiger Anwendung und danach regelmäßig zu beurteilen, um zu entscheiden, ob die Behandlung weitergeführt werden soll.

Die Beendigung der Behandlung (auch im Falle eines mangelnden Therapieerfolges) ist durch langsame Verringerung der Dosis vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Myasthenia gravis
- schwere Leberfunktionsstörung
- schwere Ateminsuffizienz
- Schlafapnoe-Syndrom
- akute Intoxikationen durch Alkohol oder andere ZNS-aktive Substanzen
- Abhängigkeitsanamnese: Abhängigkeit von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen in der Anamnese
- im ersten Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Benzodiazepine dürfen bei Kindern nicht ohne sorgfältige Abschätzung der Notwendigkeit der Behandlung eingesetzt werden. Kinder im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren, außer in Ausnahmefällen im Zuge einer antiepileptischen Therapie mit zwingender Indikation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Frisium darf nur unter besonderer Vorsicht und dann nur in verminderter Dosierung angewendet werden bei:

- spinalen und zerebellaren Ataxien.

Es wird empfohlen, dass Patienten während der Behandlung mit Clobazam keinen Alkohol trinken sollen (aufgrund des erhöhten Risikos für Sedierung und weitere Nebenwirkungen).

Risiken bei gleichzeitiger Anwendung von Opioiden

Gleichzeitige Anwendung von Frisium und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma oder Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verordnung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder ähnliche Arzneimittel, wie Frisium, mit Opioiden, für Patienten vorbehalten sein, für die eine alternative Behandlung nicht möglich ist.

Wenn die Entscheidung zur Verschreibung von Frisium gemeinsam mit Opioiden gefällt wurde, ist die niedrigste effektive Dosis und die kürzestmögliche Behandlungsdauer zu wählen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten sind sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, darauf hinzuweisen, dass Patienten und deren Umfeld auf diese Symptome achten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Schizophrenien oder anderen Psychosen werden Benzodiazepine nur als Zusatzmedikation, d. h. nicht zur Basistherapie, empfohlen.

Eine anterograde Amnesie kann auftreten, wenn Benzodiazepine im normalen Dosisbereich angewendet werden, v. a. aber unter höheren Dosierungen.

Bei Patienten mit Depressionen oder Angst in Verbindung mit einer Depression darf Frisium nur zusammen mit einer entsprechenden Begleitmedikation angewendet werden.

Bei Angstzuständen, die mit emotionaler Labilität assoziiert sind, muss vor Behandlungsbeginn abgeklärt werden, ob der Patient unter einer depressiven Störung leidet, die eine zusätzliche oder andersartige Therapie erfordert.

Nicht alle Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden.

Kinder und Jugendliche bis zu 18 Jahren

Benzodiazepine sollen bei Kindern und Jugendlichen bis zu 18 Jahren nicht angewendet werden, ohne die Notwendigkeit einer solchen Therapie sorgfältig abzuwägen.

Frisium darf nicht angewendet werden bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren, außer in Ausnahmefällen im Zuge einer antiepileptischen Therapie mit zwingender Indikation.

Abhängigkeit

Wie bei anderen benzodiazepinhaltigen Arzneimitteln ist bei fortgesetzter Anwendung der therapeutische Nutzen gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit abzuwägen. Eine fortgesetzte Anwendung sollte nur bei zwingender Indikation nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Alle Benzodiazepine können zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen, wobei das Risiko hierfür mit der Dosis und Behandlungsdauer steigt. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen ist die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung gegeben.

Dies gilt nicht nur für den missbräuchlichen Gebrauch hoher Dosen, sondern auch für den therapeutischen Dosisbereich. Bei Patienten mit früherem Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch besteht ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit.

Der Arzt sollte spätestens nach einer 4-wöchigen Einnahme entscheiden, ob eine Behandlung mit Frisium weitergeführt werden muss.

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim plötzlichen Absetzen von Benzodiazepinen kann ein Rebound-Phänomen oder Entzugssyndrom auftreten. Deshalb ist bei Beendigung der Behandlung eine schrittweise Dosisreduktion vorzunehmen.

Kennzeichnend für ein Rebound-Phänomen ist das Wiederauftreten von Symptomen in verstärkter Form, die ursprünglich zur Behandlung mit dem Benzodiazepin geführt hatten, (z. B. Angstzustände, epileptische Anfälle). Dies kann von Reaktionen wie Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen und Unruhe begleitet sein.

Wenn sich einmal eine physische Abhängigkeit entwickelt hat, führt eine plötzliche Beendigung der Behandlung mit Benzodiazepinen zu Entzugssymptomen. Solche Symptome sind u. a. Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schlafstörungen, verstärktes Träumen, Angst,

Spannungszustände, Unruhe, Verwirrung und Erregbarkeit, Zittern, Schwitzen, symptomatische Psychosen (z. B. Entzugsdelir), epileptische Anfälle sowie Lichtempfindlichkeit. Ein Entzugssyndrom kann auch auftreten, wenn plötzlich von einem Benzodiazepin mit langer Wirkungsdauer (z. B. Frisium) auf eines mit einer kurzen Wirkungsdauer umgestellt wird. Bei längerer Anwendungsdauer (länger als 1 Woche) sollte beim Absetzen von Frisium die Dosis schrittweise reduziert werden. Hierbei ist das vorübergehende Auftreten möglicher Absetzphänomene zu berücksichtigen. Insbesondere bei Verwendung als Antikonvulsivum können bei abruptem Absetzen Krampfanfälle provoziert werden. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Alkohol- oder Drogenabhängigkeit kann das Risiko, eine Abhängigkeit von Clobazam, wie auch von anderen Benzodiazepinen, zu entwickeln, erhöht sein.

Toleranzentwicklung

Bei der Anwendung als Antikonvulsivum ist bei mehrmonatiger Gabe mit der Entwicklung einer Toleranz zu rechnen.

Suizidgedanken/Suizidversuch/Suizid und Depression

Einige epidemiologische Studien deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Suizidgedanken, Suizidversuch und Suizid bei Patienten mit oder ohne Depression, die mit Benzodiazepinen oder anderen Hypnotika, einschließlich Clobazam, behandelt wurden, hin. Ein kausaler Zusammenhang wurde jedoch nicht bewiesen (siehe Abschnitt 4.8).

Risikopatienten

Risikopatienten sind insbesondere Kinder, ältere Patienten sowie Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist mit Wirkungsverstärkung und -verlängerung zu rechnen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Arzneimittel kontrollieren, um eventuelle relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können.

Schwere Hautreaktionen

Aus Erfahrungen während der Post-Marketing Phase wurden bei Erwachsenen und Kindern unter Clobazam schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN), beobachtet. Die Mehrheit der berichteten Fälle beinhaltete weitere Arzneimittel, einschließlich Antiepileptika, die mit schweren Hautreaktionen in Zusammenhang stehen.

SJS und TEN können tödlich verlaufen. Daher sollen Patienten vor allem in den ersten 8 Wochen der Behandlung sorgfältig auf Anzeichen und Symptome dieser Hautreaktionen überwacht werden. Bei Verdacht auf SJS oder TEN soll Frisium unverzüglich abgesetzt werden. Deuten die beobachteten Symptome auf SJS oder TEN hin, darf die Behandlung mit Frisium nicht fortgesetzt und eine alternative Behandlung soll in Erwägung gezogen werden.

Schlechte Cytochrom-P450-2C19-(CYP2C19-)Metabolisierer

Bei Patienten, die schlechte CYP2-Metabolisierer sind, werden erhöhte Wirkstoffspiegel des aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam im Vergleich zu extensiven Metabolisierern erwartet. Eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol

Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam mit Cannabidiol-haltigen medizinischen und nicht medizinischen Mitteln kann zu erhöhten Spiegeln von N-Desmethyloclobazam führen, wodurch es zu einer erhöhten Inzidenz von Somnolenz und Sedierung kommt. Eine Dosisanpassung von Clobazam kann notwendig sein. Nicht medizinische Mittel, die Cannabidiol enthalten, dürfen nicht in Kombination mit Clobazam angewendet werden, da sie unbekannte Mengen an Cannabidiol enthalten und von unterschiedlicher Qualität sind (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Langzeitbehandlung

Während einer Langzeitbehandlung sind Leber- und Nierenfunktion vorsorglich zu kontrollieren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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 Nebenwirkung ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Frisium nicht aus. Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Jede Frisium 10 mg Tablette enthält 72,3 mg Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentraldämpfende Arzneimittel

Vor allem bei höheren Dosen von Frisium ist mit einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung zu rechnen, wenn gleichzeitig andere zentraldämpfende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika/Sedativa, Anästhetika, Analgetika vom Opiattyp, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) eingenommen werden. Bei Vergiftungsfällen mit solchen Arzneimitteln oder mit Lithium ist besondere Vorsicht geboten, wenn es mit Frisium verabreicht wird.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel wie Frisium, mit Opioiden erhöht das Risiko der Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod wegen der zusätzlichen ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und die Dauer der Behandlung sind zu begrenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol

Bei gleichzeitigem Alkoholkonsum können die Wirkungen von Frisium in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden. Alkohol kann die Bioverfügbarkeit von Clobazam um 50 % erhöhen und dadurch die Wirkung von Frisium verstärken. Deshalb soll der Patient darauf hingewiesen werden, während einer Behandlung mit Frisium auf Alkoholkonsum zu verzichten (siehe Abschnitt 4.4).

Stiripentol

Stiripentol führt zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Clobazam und seinem aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam durch die Hemmung des CYP3A- und CYP2C19-Systems. Es werden vor Behandlungsbeginn mit Stiripentol und dann nach Erreichen der neuen Steady-State-Konzentration Blutkontrollen empfohlen, z. B. nach ungefähr 2 Wochen.

Narkoanalgetika

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Narkoanalgetika kann eine Euphorie verstärkt werden. Dies kann zu zunehmender psychischer Abhängigkeit führen.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien und Lachgas kann verstärkt werden.

CYP2C19-Inhibitoren

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

Cannabidiol

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Cannabidiol und Clobazam treten bidirektionale pharmakokinetische Interaktionen auf. Basierend auf einer Studie an gesunden Freiwilligen, kann es bei gleichzeitiger Anwendung von Cannabidiol zu (3- bis 4-fach) erhöhten Spiegeln von N-Desmethyloclobazam (ein aktiver Metabolit von Clobazam) kommen, wahrscheinlich bedingt durch eine CYP2C19-Inhibition. Erhöhte systemische Spiegel dieser aktiven Substanzen können zu verstärkten pharmakologischen Wirkungen und einer Zunahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol und Clobazam erhöht die Inzidenz von Somnolenz und Sedierung. Eine Dosisreduktion von Clobazam sollte in Erwägung gezogen werden, wenn Somnolenz oder Sedierung bei einer gleichzeitigen Anwendung von Clobazam und Cannabidiol auftreten.

CYP2D6-Substrate

Clobazam ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor (siehe Abschnitt 5.2). Eine Dosisanpassung bei Arzneimitteln, die über das CYP2D6-System metabolisiert werden, ist erforderlich (z. B. Dextromethorphan, Pimozid, Paroxetin, Nebivolol).

Antiepileptika

Bei gleichzeitiger Gabe von Antiepileptika in der Behandlung von Anfallsleiden muss die Einstellphase unter ärztlicher Aufsicht (EEG-Kontrolle) erfolgen, da Wechselwirkungen mit der antiepileptischen Basismedikation auftreten können.

Valproinsäure/Phenytoin/Carbamazepin

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Frisium kann es zu einem leichten bis mäßigen Anstieg der Plasmakonzentration der Valproinsäure kommen. Die Blutspiegel von Phenytoin können ansteigen, wenn die Patienten gleichzeitig mit Frisium behandelt werden. Nach Möglichkeit sollten in solchen Fällen Bestimmungen der Wirkstoffspiegel von Valproinsäure bzw. Phenytoin im Blut erfolgen. Carbamazepin und Phenytoin können zu einer Zunahme der Biotransformation von Clobazam zu dem aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Clobazam bei Schwangeren vor. Dennoch haben weitreichende Daten, die aus Kohortenstudien stammen, keinen Beleg für das Auftreten von schweren Fehlbildungen bei Anwendung von Benzodiazepinen während des ersten 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. Sie 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, Hypotonie und Ernährungsschwierigkeiten (sog. „floppy infant syndrome“) zu erwarten.

Zudem können Kinder, deren Mütter während späterer Schwangerschaftsstadien längerfristig Benzodiazepine anwenden, 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

Die Anwendung von Frisium während der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), da der Wirkstoff Clobazam in die Muttermilch übertritt (siehe Abschnitt 5.2).

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

Frisium hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährvolle Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung, unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung.

4.8 Nebenwirkungen

Benzodiazepine sind Wirkstoffe, die besonders in sehr hoher Dosierung, relativ ausgeprägte Nebenwirkungen verursachen können.

Insbesondere können eine Sedierung mit Müdigkeit und Schläfrigkeit, v. a. zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung, verlängerte Reaktionszeit, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ataxie sowie Verwirrtheit auftreten.

Ein Gewöhnungs- und Abhängigkeitseffekt kann bei länger dauernder Therapie auftreten (siehe Abschnitte 4.2. und 4.4).

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Verminderter Appetit				

<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Reizbarkeit, Aggression, Unruhe, Depression (Verstärkung von bestehender Depression), Arzneimitteltoleranz (insbesondere bei längerer Anwendung), Agitiertheit	Anomales Verhalten, Verwirrheitszustand, Angst, Wahn, Alpträume, Libidoverlust (reversibel; insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung)	Paradoxe Reaktionen	Bewusstseinsstörung	Abhängigkeit (besonders bei längerer Anwendung), Einschlafstörung, Wut, Halluzination, psychotische Störungen, schlechte Schlafqualität, Suizidalität
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Somnolenz (vor allem zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung)	Sedierung, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörung, langsame Sprache/Dysarthrie/Sprechstörung (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung auf), Kopfschmerzen, Tremor, Ataxie		Emotionale Armut, Amnesie (kann mit anomalem Verhalten einhergehen), eingeschränktes Erinnerungsvermögen, anterograde Amnesie (kann im normalen Dosisbereich, vor allem aber bei höheren Dosen auftreten)		Kognitive Störung, veränderter Bewusstseinszustand (insbesondere bei älteren Patienten, können mit Atemstörungen kombiniert sein), Nystagmus (insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung), Gangstörung (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder

						Langzeitbe- handlung auf)
<i>Augenerkrankungen</i>			Doppeltsehen (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder Langzeitbehand- lung auf)			
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>					Atemstörun- gen	Atemdepr- ession, respirator- ische Insuffizie- nz (insbeson- dere bei Patienten mit bestehend- er beeinträc- htigter Lungenfu- nktion, (z. B. bei Patienten mit Asthma oder Hirnschä- digungen)
<i>Erkrankungen des Gastrointestin- altrakts</i>		Mundtrockenheit, Übelkeit, Verstopfung				
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellg- ewebes</i>					Rash, Urtikaria	Überemp- findlichk- eitsreakti- onen der Haut (Exanthe- m), Stevens- Johnson- Syndrom (SJS), toxisch- epidermal- e Nekrolyse (TEN) einschlie-

						Blick einiger Fälle mit tödlichem Ausgang
<i>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkra- nkungen</i>				Muskelspas- men, Muskelschw- äche, Bewegungs- und Gangunsiche- rheit		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichung sort</i>	Ermüdung (insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung)					Verlangs- amte Reaktion auf Stimuli, Hypother- mie
<i>Untersuchung en</i>					Gewichtszu- nahme (insbesonde- re bei hohen Dosen oder bei Langzeitbeh- andlung)	
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikatione- n</i>					Sturz	

Insbesondere bei hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung können reversible Störungen wie Artikulationsstörungen (verlangsamtes oder undeutliches Sprechen), Bewusstseinsstörungen, Abflachung der Gefühlswelt, Verwirrtheit, Bewegungs- und Gangunsicherheiten, Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus), Gewichtszunahme und Libidoverlust auftreten.

Atemdepressionen können v. a. bei höherer Dosierung auftreten. Daher kann insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Atemnot durch Atemwegsobstruktionen (z. B. Asthma) oder bei Patienten mit Hirnschädigungen eine respiratorische Insuffizienz auftreten oder sich verschlimmern. Bei Patienten mit Ateminsuffizienz muss die Atemfunktion überwacht und die Dosis eventuell reduziert werden.

Reaktionen bei zu raschem Absetzen von Clobazam bzw. bei längerer Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

Bei der Verwendung als Zusatzmedikation in der Behandlung von Anfallsleiden können Unruhe oder Muskelschwäche als seltene Nebenwirkungen auftreten.

Nach längerem Gebrauch von Benzodiazepinen sind in sehr seltenen Fällen, insbesondere bei älteren Patienten und Kindern, Bewusstseinsstörungen beschrieben worden, die zum Teil länger anhalten und mit Atemstörungen kombiniert sein können. Ferner besteht die Möglichkeit des

Auftretens paradoxer Reaktionen, wie z. B. Unruhe, Ein- und Durchschlafstörungen, Reizbarkeit, akute Erregungszustände, Angst, Aggressivität, Wahnideen, Wutanfälle, Albträume, Halluzinationen, psychotische Reaktionen, Suizidalität und vermehrte Muskelspasmen.

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 über das

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>*

anzuzeigen

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Überdosierung und Vergiftung mit Clobazam und anderen Benzodiazepinen können eine Depression des zentralen Nervensystems mit folgenden Symptomen verursachen: Benommenheit, Verwirrtheit und Schläfrigkeit. Der Zustand kann fortschreiten bis zur Ataxie, Atemdepression, Blutdruckabfall und selten Koma.

Bei gleichzeitiger Einnahme anderer auf das Gehirn wirkender Mittel, einschließlich Alkohol, treten die Symptome einer Überdosierung verstärkt auf und können unter Umständen lebensbedrohlich sein.

Bisher in der Literatur berichtete Überdosierungsfälle mit Einnahmen bis zum Zehnfachen der empfohlenen Tagesdosis hatten keine klinisch bedeutsamen Schädigungen zur Folge. Symptome waren durch akustische Reize unterbrechbarer Schlaf bzw. Benommenheit und Bewusstseinsbeeinträchtigung sowie einen Tag dauernde Schwäche in den Beinen.

Bei den meisten der dem Hersteller gemeldeten schweren akuten Vergiftungen, bei denen Frisium beteiligt war, handelt es sich um Kombinationsvergiftungen mit anderen Psychopharmaka oder Schlafmitteln.

Drei Überdosierungsfälle waren wesentlich durch Frisium selbst verursacht. Bei zweien ist die eingenommene Dosis unbekannt, die maximalen Serumspiegel von Clobazam lagen bei 2,8 und 1,5 µg/ml. Im dritten Fall wurden 880 mg eingenommen.

In diesen drei Fällen kam es zu schlafähnlichen bzw. komatösen Zuständen, die 8 bis 24 Tage andauerten. Ein Patient reagierte während der ersten 5 Tage nicht auf Schmerzreize. Die Spontanatmung blieb in allen Fällen erhalten.

Therapie von Intoxikationen

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz und Blutdruck sind Magenspülungen, intravenöser Flüssigkeitsersatz sowie allgemein unterstützende Maßnahmen indiziert.

Die Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für eventuell eintretende Atemwegsobstruktionen oder respiratorische Insuffizienz muss bestehen.

Hypotension kann durch Plasmaersatz und gegebenenfalls mit Sympathomimetika behandelt werden.

Die sekundäre Wirkstoffelimination (durch forcierte Diurese oder Hämodialyse) ist unwirksam.

Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer zusätzlichen Gabe von cholinerg wirksamem Physostigmin oder dem Benzodiazepinantagonisten Flumazenil liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Benzodiazepinderivate, Clobazam, ATC-Code: N05BA09.

Wirkmechanismus

Clobazam verstärkt die Wirkung der Gamma-Aminobuttersäure, des wichtigsten inhibitorisch wirksamen Neurotransmitters im ZNS. Zu den Benzodiazepinrezeptoren hat Clobazam eine mittlere Affinität, besitzt jedoch eine hohe Affinität zu einem bestimmten Rezeptor, der wahrscheinlich die anxiolytische Wirkung vermittelt.

Tranquilisierende Wirkung

In experimentellen Modellen mit verschiedenen Tierspezies zeigt Clobazam eine deutlich ausgeprägte tranquilisierende, anxiolytische und aggressolytische Wirkung. In therapeutisch relevanten Dosen tritt die tranquilisierende Wirkung ohne Beeinträchtigung der Motorik auf.

Wirkung auf die motorische Koordination

Wie alle Benzodiazepine beeinflusst auch Clobazam die Muskelkoordination. Es unterscheidet sich jedoch von anderen Substanzen, z. B. Diazepam oder Chlordiazepoxid, durch eine wesentlich geringere Beeinträchtigung.

Antikonvulsive Wirkung

In verschiedenen Tiermodellen zeigt Clobazam eine ausgeprägt antikonvulsive Wirkung, welche die von Chlordiazepoxid übertrifft.

Narkosepotenzierung und analgetische Wirkung

Clobazam führt nach Applikation verschiedener Barbiturate bei der Maus zu einer Verlängerung der Narkosedauer. Auch die Alkoholnarkose wird durch Clobazam verstärkt.

In drei verschiedenen Schmerztests zeigt darüber hinaus Clobazam eine analgetische Wirkung.

Wirkung auf Herz-Kreislauf-System

Die Wirkung von Clobazam auf das Herz-Kreislauf-System wurde an verschiedenen Tierspezies geprüft. Dabei zeigt sich nur in der 20- bis 200-fachen humantherapeutischen Dosis eine geringfügige Beeinflussung, vorwiegend in Form schwacher Blutdruck-, Puls- und Atemfrequenzsenkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Clobazam wird nach oraler Gabe schnell und umfassend resorbiert. Die Dauer bis zum Zeitpunkt des Auftretens des Spitzenplasmaspiegels ($t_{\max}$) reicht von 0,5 bis 4 Stunden.

Die Einnahme von Clobazam-Tabletten zusammen mit Nahrung oder zerstoßen in Apfelmus verringert die Resorptionsrate um ca. 1 Stunde. Dies beeinflusst aber nicht die Bioverfügbarkeit/das Gesamtausmaß der Resorption. 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 0,25–4 Stunden gemessen.

Clobazam ist lipophil und verteilt sich rasch im gesamten Körper. Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse, war das offensichtliche Verteilungsvolumen beim Erreichen eines konstanten Plasmaspiegels ungefähr 102 Liter und ist konzentrationsunabhängig im gesamten therapeutischen Bereich.

Nach Einmalgabe von 30 mg Clobazam erreicht das N-Desmethyloclobazam die maximale Plasmakonzentration nach 24 bis 72 Stunden. Seine Eliminationshalbwertszeit liegt bei 50 Stunden.

Clobazam wird zu ungefähr 80–90 % an Plasmaproteine gebunden, während die Bindung an zelluläre Blutbestandteile nur gering ist.

Biotransformation

Clobazam wird schnell und weitgehend in der Leber metabolisiert. Die Metabolisierung von Clobazam erfolgt hauptsächlich über die hepatische Demethylierung zu N-Desmethyloclobazam (N-CLB), vermittelt durch das CYP3A4-System und in einem geringeren Umfang durch das CYP2C19-System. N-CLB ist der aktive Metabolit, der im humanen Plasma gefunden wurde.

N-CLB unterliegt einer weiteren Biotransformation in der Leber zu 4-Hydroxy-N-Desmethyloclobazam, hauptsächlich durch das CYP2C19-System vermittelt.

Schlechte CYP2C19-Metabolisierer weisen eine 5-mal höhere Plasmakonzentration von N-CLB im Vergleich zu extensiven Metabolisierern auf.

Clobazam ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. Eine Ko-Medikation mit Dextromethorphan führt zu einem Anstieg um 90 % von AUC und 59 % von C_{max} Werten von Dextromethorphan.

Frauen biotransformieren Clobazam langsamer als Männer.

Elimination

Basierend auf einer pharmakokinetischen Analyse, erfolgt die Elimination von Clobazam und N-CLB aus dem Blut mit einer Halbwertszeit von 36 Stunden und 79 Stunden.

Clobazam wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden. In einer Studie zur Stoffmassenbilanz wurden ungefähr 80 % der verabreichten Dosis im Harn wiedergefunden und ungefähr 11 % im Stuhl. Weniger als 1 % von unverändertem Clobazam und weniger als 10 % von unverändertem N-CLB werden über die Nieren ausgeschieden.

Clobazam passiert die Plazentaschranke und ist auch in der Muttermilch nachweisbar.

Es können im Fötalblut und in der Muttermilch wirksame Clobazam-Konzentrationen erreicht werden.

Ältere Patienten (siehe Abschnitt 4.2)

Es gibt bei älteren Patienten eine Tendenz zur Abnahme der Clearance nach einer oralen Gabe. Die terminale Halbwertszeit ist verlängert und das Verteilungsvolumen steigt an. Dies kann nach Mehrfachgabe zu einer stärkeren Akkumulation des Wirkstoffs im Vergleich zu jüngeren Patienten führen. Der Alterseffekt auf das Clearance- und Akkumulationsprofil von Clobazam scheint sich auch auf den aktiven Metaboliten zu beziehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In Toxizitätsuntersuchungen bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen zeigten sich als Symptome der akuten Intoxikation mit Clobazam Sedierung, Ataxie, Reflexverlust und Hypothermie.

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 sowie in der Höchstdosis eine Verringerung der Gewichtszunahme, Atemdepression und Hypothermie. Bei Hunden zeigten sich initial im Dosisbereich von 2,5–80 mg/kg täglich dosisabhängig Sedierung, Somnolenz, Ataxie und leichter 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

Die Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität ergaben bei Mäusen, Ratten und Thalidomid-empfindlichen Kaninchen mit täglicher Dosis bis zu 100 mg/kg Clobazam keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung.

In einer Studie, in der trächtige Ratten während der Phase der Organogenese Clobazam oral verabreicht wurde (150, 450 oder 750 mg/kg/Tag), zeigte sich bei allen Dosen eine erhöhte embryo-fetale Mortalität und eine erhöhte Inzidenz für fetale Skelettveränderungen. Die niedrigste Dosis mit einer Wirkung hinsichtlich Entwicklungstoxizität (150 mg/kg/Tag) war bei der Ratte mit Plasma-Expositionen (AUC) für Clobazam und N-Desmethyloclobazam verbunden, die geringer waren als diejenigen beim Menschen bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag.

Die orale Verabreichung von Clobazam (10, 30 oder 75 mg/kg/Tag) an trächtige Kaninchen während der Phase der Organogenese führte zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts, einer erhöhten Inzidenz von fetalen Missbildungen (viszeral und skelettal) bei mittleren und hohen Dosen und einer Zunahme der embryo-fetalen Mortalität bei hohen Dosen. Die Inzidenz für fetale Veränderungen war bei allen Dosen erhöht. Die höchste untersuchte Dosis war mit einer schweren mütterlichen Toxizität (Mortalität) verbunden. Der NOAEL (No-Observed-Adverse Effect Level) bezüglich Embryo-fetaler Toxizität bei Kaninchen (10 mg/kg/Tag) war mit Plasmaexpositionen für Clobazam und N-Desmethyloclobazam verbunden, die geringer waren als diejenigen beim Menschen bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag.

Des Weiteren führte die orale Verabreichung von Clobazam (50, 350 oder 750 mg/kg/Tag) an Ratten während Trächtigkeit und Laktation zu einer erhöhten embryo-fetalen Mortalität bei hohen Dosen, zu einer erniedrigten Überlebensrate von Jungtieren bei mittleren und hohen Dosen und zu Veränderungen im Verhalten der Nachkommen (lokomotorische Aktivität) bei allen Dosen. Die niedrigste Dosis mit einer Wirkung hinsichtlich prä- und postnataler Entwicklung (50 mg/kg/Tag) war bei Ratten mit Plasmaexpositionen für Clobazam und N-Desmethyloclobazam verbunden, die geringer waren als diejenigen beim Menschen bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Fertilitätsuntersuchungen an Mäusen mit 200 mg/kg Clobazam täglich und Ratten mit 85 mg/kg täglich wurden keine Störung der Fertilität und kein Einfluss auf die Gravidität beobachtet.

In einer weiteren Studie, in der männlichen und weiblichen Ratten vor und während der Paarung und weiblichen Ratten fortgesetzt bis zum 6. Tag der Trächtigkeit Clobazam oral verabreicht wurde (30, 350 oder 750 mg/kg/Tag), lag der NOAEL bezüglich Fertilität und früher Embryonalentwicklung bei Ratten bei 750 mg/kg/Tag. Dieser war mit Plasmaexpositionen (AUC) für Clobazam und N-Desmethyloclobazam verbunden, die geringer waren als diejenigen beim Menschen bei einer für den Menschen empfohlenen Maximaldosis von 80 mg/Tag.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Bei Ratten wurde in der höchsten Dosisgruppe (100 mg/kg KG) – nicht jedoch in der Dosierung von 20 mg/kg KG – eine signifikante Vermehrung von Follikelzelladenomen gefunden. Es ist bekannt, dass Clobazam – wie auch andere Benzodiazepine – bei der Ratte zu einer Aktivierung der Schilddrüse führt. Bei Untersuchungen anderer Spezies (Maus, Hund und Affe) wurden diese Veränderungen nicht beobachtet. Clobazam wirkt nicht genotoxisch und ist nicht zelltransformierend. 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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, hochdisperses Siliziumdioxid (wasserfrei), Talkum, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblisterpackung mit 20 und 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Kopenhagener Türme,
Ørestads Boulevard 108,
5.tv 2300 Kopenhagen S,
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 16.842

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Dezember 1980

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

August 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß § 10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.