

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Epaclob 1 mg/ml:
1 ml Suspension enthält 1 mg Clobazam.

Epaclob 2 mg/ml:
1 ml Suspension enthält 2 mg Clobazam.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

1 ml der Suspension zum Einnehmen enthalten 250 mg Sorbitol, 2,06 mg Natriummethyl(4-hydroxybenzoat) und 0,224 mg Natriumpropyl(4-hydroxybenzoat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen.
Eine gebrochen-weiße, dickflüssige Suspension mit Himbeeraroma.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epaclob Suspension zum Einnehmen kann als adjuvante Therapie bei Epilepsie bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahre eingesetzt werden, wenn die Standardbehandlung mit einem Antiepileptikum oder mehreren Antiepileptika fehlgeschlagen ist.

Epaclob Suspension zum Einnehmen darf bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in außergewöhnlichen Situationen verwendet werden, wenn eine klare Epilepsieindikation vorliegt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Suspension zum Einnehmen ist für alle Epilepsiepatienten geeignet, bei denen der Arzt eine Suspension zum Einnehmen Clobazam Tabletten vorzieht.

Wenn niedrige Dosen benötigt werden, ist das Produkt mit 1 mg/ml am besten geeignet. Wenn hohe Dosen benötigt werden, ist das Produkt mit 2 mg/ml am besten geeignet. In allen Fällen sollte die Behandlung mit der niedrigsten wirksamen Dosis und schrittweisen Dosiserhöhungen unter sorgfältiger Überwachung eingeleitet werden.

Behandlung der Epilepsie in Verbindung mit einem oder mehreren anderen Antikonvulsiva

Erwachsene

Bei Epilepsie wird eine Anfangsdosis von 5-15 mg/Tag empfohlen, die bei Bedarf schrittweise bis zu einer maximalen Tagesdosis von 60 mg erhöht werden kann.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern kann es zu einer verstärkten Wirkung und einer erhöhten Anfälligkeit für Nebenwirkungen kommen, weshalb bei diesen Patienten niedrige Anfangsdosen und eine schrittweise Erhöhung der Dosis unter sorgfältiger Überwachung erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche (2-16 Jahre)

Anfangsdosis: 5 mg/Tag (im Alter von 6 Jahren und älter) oder 0,1 mg/kg/Tag bei jüngeren Patienten (von 2 bis 6 Jahren). Die Dosierung kann langsam alle 7 Tage in Schritten von 0,1 bis 0,2 mg/kg/Tag erhöht werden, bis die gewünschte klinische Wirkung erreicht ist oder Nebenwirkungen auftreten.

Erhaltungsdosis:

Üblicherweise 0,3 bis 1 mg/kg/Tag. Die tägliche Dosis kann in geteilten Dosen oder als Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

Kinder (1 Monat bis 2 Jahre)

Epaclob Suspension zum Einnehmen darf bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in außergewöhnlichen Situationen verwendet werden, wenn eine klare Epilepsieindikation vorliegt. Es sollte mit einer Dosis von 0,1 mg/kg/Tag begonnen werden, die sehr langsam schrittweise (nicht häufiger als alle 5 Tage) erhöht werden kann, bis zum Erreichen der erforderlichen klinischen Wirkung, aufgeteilt in 2 Dosen täglich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann es zu einer verstärkten Wirkung und einer erhöhten Anfälligkeit für Nebenwirkungen kommen; weshalb bei diesen Patienten niedrige Anfangsdosen und eine schrittweise Erhöhung der Dosis unter sorgfältiger Überwachung erforderlich sind.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Die Behandlung erfordert niedrige Anfangsdosen und schrittweise Dosiserhöhungen unter sorgfältiger Überwachung. (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.4 „Wechsel zwischen Formulierungen“).

Dauer der Anwendung

Der Zustand des Patienten sollte während der ersten 4 Wochen der Behandlung neu beurteilt werden. Danach sollte in regelmäßigen Kontrolluntersuchungen alle 4 Wochen die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung überprüft werden. Wenn die pharmakologische Toleranz auftritt, können sich ein Aussetzen der Therapie und eine anschließende Fortführung mit einer niedrigeren Dosis als günstig erweisen. Wenn die Dosis über den Tag

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

verteilt eingenommen wird, sollte die höhere Dosis abends eingenommen werden. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können auch als Einzelgabe abends verabreicht werden.

Bei Beendigung der Behandlung wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern, um Entzugssymptome / Rebound-Phänomene zu verhindern.

Verabreichung mit oder ohne Nahrung.

Nur zum Einnehmen.

Sobald eine wirksame Dosis Clobazam erreicht ist, sollten die Patienten auf ihrer Behandlung bleiben und ein Wechsel zwischen verschiedenen Clobazam-Formulierungen nur unter Beachtung besonderer Vorsichtsmaßnahmen durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 „Wechsel zwischen Formulierungen“).

Dieses Produkt kann sich während der Lagerung absetzen. Die Flasche sollte vor dem Gebrauch kräftig geschüttelt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Epaclob Suspension zum Einnehmen darf nicht angewendet werden:

- bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Epaclob Suspension zum Einnehmen.
- bei Patienten mit Drogen- oder Alkoholabhängigkeit in der Vorgeschichte (erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Abhängigkeit)
- bei Patienten mit Myasthenia gravis (Risiko der Verschlimmerung der Muskelschwäche).
- bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz (Risiko der Verschlimmerung).
- bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom (Risiko der Verschlimmerung).

- bei schwerer Leberfunktionsstörung (Risiko der Auslösung einer Enzephalopathie).
- bei stillenden Frauen.
- bei akuter Intoxikation durch Alkohol oder ZNS-wirksame Substanzen.

Kinder und Jugendliche

Benzodiazepine dürfen Kindern nur nach einer sorgfältigen Bewertung der Notwendigkeit ihrer Anwendung verabreicht werden. Epaclob Suspension zum Einnehmen darf Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren nur in außergewöhnlichen Situationen, wenn eine klare Epilepsieindikation vorliegt, verabreicht werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wechsel zwischen Formulierungen

Bei der Einnahme von Epaclob Suspension werden höhere Clobazam-Plasmakonzentrationen erreicht als bei der gleichen Dosis in Tablettenform. Dies führt zu einem erhöhten Risiko von Atemdepression und Sedierung, die möglicherweise am deutlichsten beim Wechsel von Tabletten auf dieses Arzneimittel auftreten. Daher ist beim Wechsel zwischen Clobazam-Produkten Vorsicht geboten, da die Dosen unterschiedlich stark wirken.

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei manchen Patienten unter Clobazam zu einem Anstieg der Anfallshäufigkeit oder zum Auftreten neuer Anfallsarten kommen. Diese Phänomene können die Folge einer Überdosierung, einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verwendeten Antiepileptika, dem Verlauf der Krankheit oder einer paradoxen Wirkung sein.

Alkohol

Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Clobazam keinen Alkohol

trinken (erhöhtes Risiko einer Sedierung und anderen Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.5).

Amnesie

Benzodiazepine können auch im normalen Dosisbereich eine anterograde Amnesie verursachen, allerdings tritt sie vor allem bei höherer Dosierung auf. Im Fall von Verlusten oder Trauer kann die psychologische Verarbeitung durch Benzodiazepine gehemmt werden.

Muskelschwäche

Clobazam kann Muskelschwäche verursachen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Clobazam bei Patienten mit bestehender Muskelschwäche, Myasthenia gravis, spinaler oder zerebellarer Ataxie und Schlafapnoe verwendet wird. Möglicherweise ist eine Dosisreduzierung erforderlich. Clobazam ist bei Patienten mit Myasthenia gravis oder Schlafapnoe-Syndrom kontraindiziert.

Abhängigkeit

Die Einnahme von Benzodiazepinen, einschließlich Clobazam, kann zur Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit führen. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und Dauer der Behandlung und ist ebenfalls bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Krankengeschichte erhöht. Daher sollte die Dauer der Behandlung so kurz wie möglich sein (siehe Abschnitt 4.2). Verschiedene Faktoren scheinen das Risiko einer Abhängigkeit zu erhöhen:

- Dauer der Anwendung
- Dosis
- Andere Drogen- / Medikamentenabhängigkeiten, einschließlich Alkohol in der Vorgeschichte
- Beim Absetzen der Anwendung von Benzodiazepinen, vor allem wenn dies plötzlich geschieht, können Absetzerscheinungen oder Entzugssymptome auftreten.

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

- Absetzerscheinungen im Zusammenhang mit der ursprünglichen Clobazam-Behandlung können dazu führen, dass die ursprünglichen Symptome zurückkehren (z. B. Agitation, Krampfanfälle). Dies kann von anderen Reaktionen begleitet sein, einschließlich Stimmungsschwankungen, Angst oder Schlafstörungen und Unruhe.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, führt eine plötzliche Beendigung der Behandlung zu Entzugsscheinungen (oder Rebound-Phänomen). Kennzeichnend für ein Rebound-Phänomen ist das Wiederauftreten von Symptomen, die ursprünglich zur Behandlung mit Clobazam geführt hatten, in verstärkter Form (z. B. Angstzustände, epileptische Anfälle). Dies kann von anderen Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schlafstörungen, vermehrtes Träumen, extreme Angst, Spannung, Unruhe, Verwirrtheit und Reizbarkeit, Derealisation, Depersonalisation, Halluzinationen und symptomatische Psychosen (z. B. Entzugsdelir), Taubheit der Gliedmaßen, Kribbeln, Muskelschmerzen, Zittern, Schwitzen, Übelkeit, Hyperakusis, Empfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm und körperlichen Kontakt sowie epileptischen Anfälle begleitet werden. Ein Entzugssyndrom kann auch auftreten, wenn plötzlich von einem Benzodiazepin mit langer Wirkungsdauer (z. B. Clobazam) auf eines mit einer kurzen Wirkungsdauer umgestellt wird.

Atemdepression

Bei Patienten mit einer chronischen oder akuten respiratorischen Insuffizienz muss die Atemfunktion überwacht werden und es kann eine Reduzierung der Dosis von Clobazam notwendig sein. Clobazam ist bei Patienten mit schwerer Ateminsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Da Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion möglicherweise verstärkt auf die Behandlung mit Clobazam ansprechen und eine höhere Anfälligkeit für Nebenwirkungen bestehen kann, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Im Falle einer Langzeitbehandlung sind Leber- und Nierenfunktion regelmäßig zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Ältere Patienten

Benzodiazepine sollten bei älteren Patienten wegen des Risikos für Sedierung und/oder einer verringerten Muskelspannung, das zu einer Erhöhung des Risikos für Stürze, oft mit schwerwiegenden Folgen in dieser Population, führt, mit Vorsicht angewendet werden. Eine Dosisreduzierung wird empfohlen.

Schwere Hautreaktionen

Schwere Hautreaktionen, einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), wurden mit Clobazam bei Kindern und Erwachsenen nach der Markteinführung beobachtet. Die Mehrzahl der berichteten Fälle umfasste die gleichzeitige Einnahme anderer Medikamente, einschließlich Antiepileptika, die mit schweren Hautreaktionen verbunden sind.

SJS/TEN könnte mit einem tödlichen Ausgang verbunden sein. Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von SJS/TEN zu überwachen, insbesondere während der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung oder bei Wiederaufnahme der Therapie. Clobazam muss sofort abgesetzt werden, wenn der Verdacht auf SJS/TEN besteht. Wenn Anzeichen oder Symptome auf SJS/TEN hinweisen, darf die Anwendung dieses Arzneimittels nicht wieder begonnen werden, und es muss eine alternative

Therapie in Erwägung gezogen werden.

Depressionen und Persönlichkeitsstörungen

Enthemmende Wirkungen können sich auf verschiedene Art und Weise offenbaren. Bei Patienten, die depressiv sind, kann suizidales Verhalten ausgelöst werden. Ebenso kann aggressives Verhalten gegen sich selbst und andere ausgelöst werden. Bei der Verordnung von Benzodiazepinen an Patienten mit Persönlichkeitsstörungen ist deshalb äußerste Vorsicht geboten.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien mit Antiepileptika hat ferner gezeigt, dass das Risiko für Suizidneigung und suizidale Verhaltensweisen leicht erhöht ist. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von 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 Betreuungspersonen) wird geraten, bei Anzeichen für suizidale Gedanken oder Verhaltensweisen ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Psychiatrische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass bei der Anwendung von Benzodiazepinen Reaktionen wie Unruhe, Aufregtheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnvorstellungen, Wutausbrüche, Alpträume, Halluzinatio-

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

nen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte Verhaltensauffälligkeiten auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

In diesem Fall sollte das Arzneimittel abgesetzt werden. Diese Nebenwirkungen treten bei Kindern und älteren Patienten häufiger auf.

Schwache CYP2C19-Metabolisierer

Bei Patienten, die schwache CYP2C19-Metabolisierer sind, ist zu erwarten, dass die Spiegel des aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam im Vergleich zu extensiven Metabolisierern höher sind. Da dies verstärkt zu Nebenwirkungen führen kann, kann eine Anpassung der Dosierung von Clobazam notwendig sein (z. B. niedrige Anfangsdosierung mit sorgfältiger Dosistitration (siehe Abschnitt 5.2)).

Toleranz bei Epilepsie

Bei der Behandlung von Epilepsie mit Benzodiazepinen -einschließlich Clobazam- muss die Möglichkeit einer Verringerung der antikonvulsiven Wirksamkeit (Entwicklung von Toleranz) im Verlauf der Behandlung berücksichtigt werden.

Gleichzeitige Anwendung von Opioiden und Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel wie Epaclob zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsoptionen gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Epaclob zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis angewendet werden und die Behandlungsdauer so kurz wie

möglich sein (siehe auch allgemeine Dosisempfehlung in Abschnitt 4.2).

Die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. Diesbezüglich wird dringend empfohlen, Patienten und (gegebenenfalls) ihre Betreuungspersonen anzuweisen, auf diese Symptome zu achten (siehe Abschnitt 5).

Hilfsstoffe in der Formulierung

Epaclob Suspension zum Einnehmen enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Das Arzneimittel enthält außerdem Natriummethyl- und -propylbenzoate, die allergische Reaktionen verursachen können. Zu den Anzeichen gehören Hautausschlag, Schluck- oder Atembeschwerden, Schwellung von Lippen, Gesicht, Rachen oder Zunge.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel

Vor allem bei höheren Dosen von Clobazam ist mit einer Wirkungsverstärkung zu rechnen, wenn gleichzeitig Antipsychotika (Neuroleptika), Hypnotika, Anxiolytika/Sedativa, Antidepressiva, narkotische Analgetika, Antiepileptika, Anästhetika und sedative Antihistaminika verabreicht werden. Besondere Vorsicht ist auch erforderlich, wenn Clobazam bei Vergiftungen mit solchen Stoffen oder mit Lithium verabreicht wird.

Alkohol

Der gleichzeitige Alkoholkonsum kann die Bioverfügbarkeit von Clobazam um 50 % erhöhen (siehe Abschnitt 5.2) und dadurch die Wirkung von Clobazam (z. B. Sedierung) verstärken (siehe Abschnitt 4.5). Das wirkt sich auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen aus.

Antiepileptika

Der Zusatz von Clobazam zu einer antiepileptischen Basismedikation (z. B. Phenytoin, Valproinsäure) kann die Plasmaspiegel dieser Arzneimittel beeinflussen. Bei Verwendung als Adjuvans bei Epilepsie sollte die Dosierung von Clobazam unter Überwachung des EEGs und der Plasmaspiegel der anderen Arzneimittel erfolgen. Carbamazepin und Phenytoin können zu einer Zunahme der Biotransformation von Clobazam zum aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam führen.

Stiripentol erhöht die Plasmaspiegel von Clobazam und seinem aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam durch Hemmung von CYP3A4 und CYP2C19. Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie mit Stiripentol und nach Erreichen des Steady State (nach ungefähr 2 Wochen) die Plasmaspiegel zu bestimmen. Eine klinische Überwachung wird empfohlen und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein.

Narkotische Analgetika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Clobazam mit Narkoanalgetika kann eine Euphorie verstärkt werden; dies kann zu zunehmender psychischer Abhängigkeit führen.

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen oder verwandte Arzneimittel wie Epaclob mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollte begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Muskelrelaxantien

Die Wirkungen von Muskelrelaxantien, Analgetika und Lachgas können verstärkt werden.

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Cytochrom-P-450-Enzyminhibitoren

Die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, welche die Aktivität des Cytochrom-P-450-Enzymsystems (Mono-Oxygenase) hemmen (z. B. Cimetidin und das Antibiotikum Erythromycin), können die Wirkung von Clobazam verstärken und verlängern.

CYP2C19-Inhibitoren

Starke und moderate CYP2C19-Inhibitoren können zu einem Anstieg des aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam (N-CLB) 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 verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

CYP2D6-Substrate

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Clobazam bei schwangeren Frauen vor. Eine große Datenmenge aus Kohortenstudien hat zwar keine Hinweise auf das Auftreten von schweren Fehlbildungen nach Verwendung von Benzodiazepinen während des ersten Trimesters der Schwangerschaft ergeben, obwohl jedoch in bestimmten Fallkontroll-Studien eine erhöhte Inzidenz von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beobachtet wurde.

Clobazam wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

Clobazam passiert die Plazenta. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten über die Risiken und Nutzen der Einnahme von Clobazam während der Schwangerschaft informiert werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf aufmerksam gemacht werden, sich hinsichtlich des Absetzens des Arzneimittels an ihren Arzt zu wenden, wenn sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Wenn die Behandlung mit Clobazam fortgesetzt wird, sollte es in der niedrigsten wirksamen Dosis angewendet werden.

Fälle von reduzierter fetaler Bewegung und fetaler Herzfrequenzvariabilität wurden nach Gabe von Benzodiazepinen während des zweiten und/oder dritten Trimesters der Schwangerschaft beschrieben.

Wenn Clobazam in der Spätphase der Schwangerschaft oder während der Geburt angewendet wird, sind Wirkungen auf das Neugeborene wie Atemdepression (einschließlich Atemnot und Apnoe), Anzeichen von Sedierung, Hypothermie, Hypotonie und Ernährungsschwierigkeiten (so genanntes „floppy infant syndrome“) zu erwarten.

Darüber hinaus kann sich bei Säuglingen von Müttern, die Benzodiazepine über einen längeren Zeitraum in den späteren Stadien der Schwangerschaft eingenommen haben, eine körperliche Abhängigkeit entwickeln und es besteht das Risiko eines Entzugssyndroms bei Neugeborenen nach der Geburt. Eine adäquate Überwachung des Neugeborenen in der postnatalen Phase wird empfohlen.

Stillzeit

Da Benzodiazepine in die Muttermilch ausgeschieden werden, dürfen Benzodiazepine stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Fertilität

In 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 hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Sedierung, Amnesie, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit und Beeinträchtigung der Muskelfunktion können die Fähigkeit, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, nachteilig beeinflussen. Wenn es zu unzureichender Schlafdauer kommt, wird die Aufmerksamkeit wahrscheinlich beeinträchtigt (siehe auch „Wechselwirkungen“). Es ist nicht ratsam, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, die besondere Aufmerksamkeit oder Konzentration erfordern, bis sichergestellt ist, dass die Fähigkeit zur Durchführung dieser Tätigkeiten nicht beeinträchtigt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen sind wie folgt angeordnet:

sehr häufig (>1/10)
häufig (≥1/100, <1/10)
gelegentlich (≥1/1000, <1/100)
selten (≥1/10.000, <1/1000)
sehr selten (<1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

häufig

- Verminderter Appetit

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Psychiatrische Erkrankungen

häufig

- Reizbarkeit
- Aggression
- Ruhelosigkeit
- Depression (eine bereits bestehende Depression kann demaskiert werden)
- Arzneimitteltoleranz¹
- Agitiertheit

gelegentlich

- Abnormales Verhalten
- Verwirrheitszustand
- Angst
- Wahnvorstellungen
- Alpträume
- Libidoverlust^{2,3}

nicht bekannt

- Abhängigkeit¹
- Initiale Insomnie
- Wut
- Halluzinationen
- Psychotische Störungen
- Schlechte Schlafqualität
- Suizidale Gedanken
- Ein Abbruch der Therapie kann zu Entzugs- oder Reboundphänomenen führen (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Es wurde über den Missbrauch von Benzodiazepinen berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

sehr häufig

- Somnolenz⁴

häufig

- Sedierung
- Schwindelgefühl
- Aufmerksamkeitsstörungen
- Verlangsamtes Sprechen/Dysarthrie/Sprachstörung^{2,3}
- Kopfschmerzen
- Tremor
- Ataxie

gelegentlich

- Gefühlsarmut
- Amnesie (kann mit abnormalem Verhalten verbunden sein)
- Gedächtnisstörung
- Anterograde Amnesie⁵

nicht bekannt

- Kognitive Störung
- Veränderter Bewusstseinszustand⁶
- Nystagmus²
- Gangstörung^{2,3}

Augenerkrankungen

gelegentlich

- Doppelbilder^{2,3}

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

nicht bekannt

- Atemdepression, respiratorische Insuffizienz insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, z. B. bei Patienten mit **Asthma bronchiale oder Hirnverletzung** (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

häufig

- Mundtrockenheit
- Verstopfung
- Übelkeit²

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

gelegentlich

- Ausschlag

nicht bekannt

- Photosensibilitätsreaktionen
- Urtikaria
- Stevens-Johnson-Syndrom,
- toxische epidermale Nekrolyse (einschließlich einiger Fälle mit tödlichem Ausgang)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

nicht bekannt

- Muskelkrämpfe
- Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

sehr häufig

- Erschöpfung⁴

gelegentlich

- Gewichtszunahme^{2,3}

nicht bekannt

- Langsame Reaktion auf Reize
- Hypothermie

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

gelegentlich

- Stürze

1. Besonders bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 4.4).
2. Besonders bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung.
3. Ist reversibel.
4. Vor allem zu Beginn der Behandlung und wenn höhere Dosen eingesetzt werden.
5. Im normalen Dosisbereich, aber insbesondere im höheren Dosisbereich.
6. Vor allem bei älteren Patienten, kann mit Atemwegserkrankungen kombiniert sein.

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

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 führt in der Regel zu verschieden stark ausgeprägter zentraler Dämpfung, von Schläf-

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

rigkeit bis hin zum Koma. In leichten Fällen umfassen die Symptome Schläfrigkeit, geistige Verwirrtheit und Lethargie. In schwerwiegenderen Fällen kann es auch zu Ataxie, Muskelschlaffheit, Blutdruckabfall und Atemdepression sowie selten zum Koma und sehr selten zu einem tödlichen Verlauf kommen. Wie bei anderen Benzodiazepinen sollte eine Überdosis nicht lebensbedrohlich sein, solange keine Kombination mit anderen ZNS-Depressiva vorliegt (einschließlich Alkohol).

Bei der Behandlung einer Überdosierung wird empfohlen, die mögliche Beteiligung mehrerer Substanzen zu berücksichtigen.

Nach einer Überdosis von oral angewendeten Benzodiazepinen sollte Erbrechen induziert werden (innerhalb von einer Stunde), sofern der Patient wach ist, oder unter Schutz der Atemwege eine Magenspülung durchgeführt werden, wenn der Patient bewusstlos ist. Wenn eine Magenentleerung nicht sinnvoll ist, sollte zur Verminderung der Resorption Aktivkohle verabreicht werden. Unter Intensivbedingungen ist insbesondere auf die Atem- und Herz-Kreislauf-Funktionen zu achten. Die sekundäre Elimination von Clobazam (durch forcierte Diurese oder Hämodialyse) ist unwirksam.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate

ATC-Code: N05BA

Clobazam ist ein 1,5-Benzodiazepin und seine pharmakodynamische Aktivität ist qualitativ vergleichbar mit der von anderen Substanzen dieser Klasse:

- muskelrelaxierend
- anxiolytisch
- sedativ
- hypnotisch
- antikonvulsiv
- amnestisch

Die maximale Plasmakonzentration von Clobazam nach oraler Gabe von Epaclob Suspension zum Einnehmen 2 mg/ml war in einer randomisierten Einzeldosis-, Cross-over-Bioäquivalenzstudie höher als nach der Verabreichung einer 10 mg-Tablette (mittlere C_{max} 267,5 ± 64,5 ng/ml und 220,4 ± 49,9 ng/ml).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Gabe einer Clobazam Suspension zum Einnehmen wird Clobazam schnell und extensiv resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration (T_{max}) wird im Durchschnitt (Median) in 0,67 Stunden (0,667 h bis 1,667 h) erreicht.

Nach der oralen Gabe erfolgt die Absorption von Clobazam praktisch komplett. Beim Menschen ist es zu ca. 85 % an Protein gebunden. Es wird über Demethylierung und Hydroxylierung metabolisiert. Es wird unverändert und als Metaboliten über Urin (87 %) und Fäzes ausgeschieden.

Die maximale Plasmakonzentration von Clobazam nach der Gabe einer Clobazam Suspension zum Einnehmen 2 mg/ml war in einer randomisierten Einzeldosis-, Cross-over-Bioäquivalenzstudie höher als nach der Verabreichung einer 10 mg-Tablette (mittlere C_{max} 267,5 ± 64,5 ng/ml und 220,4 ± 49,9 ng/ml).

Die gleichzeitige Einnahme von Alkohol 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 Populationsstudie zeigte, betrug das Verteilungsvolumen im Steady State ungefähr 102 l und ist im therapeutischen Bereich konzentrationsunabhängig. Etwa 80-90 % des Clobazams werden 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. Steady State-Konzentrationen werden nach ca. 2 Wochen erreicht.

Biotransformation

Clobazam wird schnell und umfassend 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 Hauptmetabolit und der hauptsächlich vorkommende Metabolit in menschlichem Plasma.

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 führt zu einem Anstieg der AUC von Dextromethorphan um 90 % und der C_{max} -Werte um 59 %.

Die gleichzeitige Gabe von 400 mg Ketoconazol (CYP3A4-Hemmer) erhöht die AUC von Clobazam um 54 % ohne Auswirkungen auf die C_{max} .

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Elimination

Anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse kann davon ausgegangen werden, dass die Plasmaeliminationshalbwertszeiten von Clobazam und N-CLB 36 bzw. 79 Stunden betragen.

Clobazam wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung mit anschließender Ausscheidung eliminiert. In einer Massenbilanz-Studie zeigte sich, dass ca. 80 % der applizierten Dosis mit dem Urin und ca. 11 % mit den Fäzes ausgeschieden werden. Weniger als 1 % an unverändertem Clobazam und weniger als 10 % von unverändertem N-CLB werden über die Nieren ausgeschieden.

Risikopopulationen

Stillen

Clobazam passiert die Plazentaschranke und ist auch in der Muttermilch nachweisbar. Pharmakologisch wirksame Konzentrationen können im Fetalblut und in der Muttermilch nachgewiesen werden.

Ältere Patienten

Ältere Menschen sind anfällig für eine niedrigere Clearance nach oraler Verabreichung. Die terminale Halbwertszeit ist verlängert und das Verteilungsvolumen höher. Dies kann dazu führen, dass nach mehrfacher Verabreichung eine stärkere Clobazam-Akkumulation als bei jüngeren Menschen auftritt. Das Alter scheint bei älteren Patienten auch die Clearance und die Akkumulation des aktiven Metaboliten zu beeinflussen.

Leberfunktionsstörungen

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

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sinkt die Clobazam-Konzentration im Plasma wahr-

scheinlich aufgrund der schwachen Absorption des Arzneimittels. 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 – 1000 mg/kg Clobazam p. o. täglich eine dosisabhängige Reduzierung der Spontanaktivität sowie in der Höchstdosis eine reduzierte 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 der Studie 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

Bei Fertilitätsuntersuchungen an Mäusen mit 200 mg/kg Clobazam täglich und Ratten mit 85 mg/kg täglich wurde keine Störung der Fertilität und kein Einfluss auf die Gravidität beobachtet. Die orale Verabreichung von Clobazam an trächtige Ratten und Kaninchen während des gesamten Zeitraums der Organogenese führte zu einer erhöhten embryofetalen Mortalität und zu einer erhöhten Inzidenz von fetalen Skelettveränderungen.

Bei Kaninchen verringerte Clobazam auch das Körpergewicht des Fetus und erhöhte die Inzidenz von fetalen (viseralen und skelettalen) Fehlbildungen.

Zusätzlich führte die orale Verabreichung von Clobazam an Ratten während der Trächtigkeit und Laktation zu einer verminderten Überlebensrate der Welpen und zu Veränderungen

im Verhalten der Nachkommen (Bewegungsaktivität).

Die beobachteten embryofetalen Wirkungen wurden mit Plasma-Expositionen für Clobazam und seinen wichtigsten aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam in Verbindung gebracht, die geringer waren als die beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Clobazam ist nicht genotoxisch oder kanzerogen. Follikel-Zelladenome traten bei Ratten unter 100 mg/kg Clobazam signifikant häufiger auf. 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. 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

Sorbitol (E420), Xanthangummi (E415), Acesulfam-Kalium (E950), Himbeeraroma, Natriumpropyl(4-hydroxybenzoat) (E217), Natrium-methyl(4-hydroxybenzoat) (E219), Dinatriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Einstellung), Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat (zur pH-Einstellung), Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
28 Tage nach dem ersten Öffnen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen

Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

Braune Glasflaschen, verschlossen mit kindersicheren Originalitätsschraubverschlüssen aus Kunststoff. Die Flasche ist in einem Karton mit einer 5-ml-Spritze mit einem Adapter und einem 30-ml-Messbecher zusammen mit der Gebrauchsinformation für Epaclob 1 mg/ml und 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen verpackt.



Bei der 5-ml-Spritze entspricht jede nummerierte Markierung 1 ml äquivalent zu 1 mg Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen und 2 mg Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen. Die kleineren Markierungen entsprechen 0,2 ml äquivalent zu 0,2 mg Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen und 0,4 mg Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen.



Bei dem 30-ml-Dosierbecher entspricht jede nummerierte Markierung 5 ml äquivalent zu 5 mg Epaclob 1 mg/ml Suspension zum Einnehmen und 10 mg Epaclob 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen.

Packungsgrößen: 100 ml, 150 ml und 250 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

Dieses Produkt kann sich während der Lagerung absetzen. Die Flasche muss vor dem Gebrauch kräftig geschüttelt werden.

Der Karton mit diesem Medikament enthält eine 5-ml-Dosierspritze, einen Dosieraufsatz und einen 30-ml-Dosierbecher.

Bei der 5-ml-Spritze entspricht jede nummerierte Markierung 1 ml äquivalent zu 1 mg Epaclob (1 mg/ml Suspension zum Einnehmen) und 2 mg Epaclob (2 mg/ml Suspension zum Einnehmen).

Bei dem 30-ml-Dosierbecher entspricht jede nummerierte Markierung 5 ml äquivalent zu 5 mg Epaclob (1 mg/ml Suspension zum Einnehmen) und 10 mg Epaclob (2 mg/ml Suspension zum Einnehmen).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm
194, Bureaux de la Colline -
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud Cedex
Frankreich

Mitvertrieb
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Tel.: 030 634 99 393
Fax: 030 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

95091.00.00
95092.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.11.2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Epaclob 1 mg/ml:
Verschreibungspflichtig

Epaclob 2 mg/ml:
Packungsgrößen 100 ml, 150 ml:
Verschreibungspflichtig

Packungsgröße 250 ml:
Verschreibungspflichtig,
Betäubungsmittel

FI-EPA-1-2-022021-01