

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Frisium 10 mg
Frisium 20 mg Tabs
Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Frisium 10 mg:

Eine Tablette enthält 10 mg Clobazam. Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Frisium 20 mg Tabs:

Eine Tablette enthält 20 mg Clobazam. Enthält Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Frisium 10 mg, Tabletten:

Runde, beidseitig gewölbte, weiße Tabletten mit einer Bruchrille und den Prägungen „B“ und „GL“ auf einer Seite und einem eingepprägten Logo auf der anderen Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen zu je 5 mg geteilt werden.

Frisium 20 mg Tabs, Tabletten:

Weißer, beidseitig gewölbte, längliche Tabletten mit je drei Bruchrillen auf beiden Seiten und den Prägungen „P“, „B“, „O“ und „T“ auf einer Seite.

Die Tabletten können in gleiche Dosen zu je 5 mg geviertelt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Bei psychovegetativen und psychosomatischen Störungen sollte der Arzt das mögliche Vorliegen einer organischen Ursache abklären.

Vor der Behandlung von Angstzuständen, die mit Stimmungsinstabilität einhergehen, ist zu prüfen, ob eine depressive Erkrankung vorliegt, die einer zusätzlichen oder anderen Behandlung bedarf.

– Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Darreichungsform, Dosierung und Dauer der Anwendung müssen an die individuelle Reaktionslage, das Anwendungsgebiet und die Schwere der Krankheit angepasst werden. Hierbei ist auf eine mögliche Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens zu achten. Es gilt der Grundsatz, die Dosis so niedrig wie möglich zu halten.

Behandlung von Angstzuständen:

Zu Beginn der Behandlung im Allgemeinen 20 mg Clobazam pro Tag. Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 30 mg Clobazam erhöht werden.

Ältere Patienten

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 Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten genügt häufig eine Tagesdosis von 10–15 mg Clobazam.

Beendigung der Behandlung bei Angstzuständen: Nach Besserung der Beschwerden kann die Dosis herabgesetzt werden. Nach längerer Anwendung soll Frisium nicht plötzlich abgesetzt werden. Die Dosis soll unter ärztlicher Aufsicht schrittweise verringert werden, da es sonst zu einem Wiederauftreten von Symptomen wie Unruhe, Angstzuständen und Schlaflosigkeit kommen kann.

Kombinationsbehandlung der Epilepsie mit einem Antiepileptikum oder mehreren anderen Antiepileptika:

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

Erwachsene

Einschleichende Dosierung mit 5–15 mg Clobazam pro Tag als Anfangsdosis mit allmählicher Dosissteigerung bis zu einer maximalen Tagesdosis von ca. 80 mg Clobazam. Weiterhin haben sich auch konstante Dosierungen (z. B. 20 mg/Tag) und Intervalltherapie (zwischenzeitliches Aussetzen mit anschließender Neuverordnung von Frisium) bewährt.

Kinder ab 6 Jahren

Es wird empfohlen, die Behandlung mit täglich 5 mg Clobazam zu beginnen. 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.

Ältere Patienten

Da bei älteren Patienten möglicherweise eine höhere Anfälligkeit für Nebenwirkungen bestehen kann, sind niedrige Anfangsdosen und eine allmähliche Dosiserhöhung unter sorgfältiger Beobachtung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Beendigung der Kombinationsbehandlung bei Epilepsie: Bei Abschluss der Behandlung – auch im Falle mangelnden Therapieerfolges – ist die Dosis schrittweise zu verringern, da sonst eine erhöhte Anfallsbereitschaft nicht auszuschließen ist.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion:

Da Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion 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. Im Falle einer Langzeitbehandlung sind Leber- und Nierenfunktion vorsorglich zu kontrollieren.

Art der Anwendung

Die Tabletten können als Ganzes eingenommen werden oder zerkleinert und mit Apfelsaft gemischt.

Frisium 10 mg Tabletten können in gleiche Dosen zu je 5 mg geteilt werden.

Frisium 20 mg Tabs können in gleiche Dosen zu je 5 mg geviertelt werden.

Frisium kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wird die Dosis über den Tag verteilt, sollte der höhere Dosisanteil am Abend eingenommen werden. Dosierungen bis zu 30 mg Clobazam können auch als abendliche Einmalgabe verordnet werden.

Wenn spannungsbedingte Schlafstörungen im Vordergrund stehen, empfiehlt sich eine Einmaldosis am Abend.

Dauer der Anwendung

Bei akuten Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen sollte die Anwendung von Frisium auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden.

Bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Der Arzt sollte den Zustand des Patienten spätestens nach zweiwöchiger Anwendung und danach regelmäßig beurteilen, um zu entscheiden, ob die Behandlung weitergeführt werden soll, besonders wenn der Patient symptomfrei ist. Im Allgemeinen sollte die Gesamtdauer der Behandlung 8 bis 12 Wochen (einschließlich Ausschleichphase) nicht überschreiten. In bestimmten Fällen kann eine Verlängerung der maximalen Behandlungsdauer notwendig sein. Dann sollte die Behandlung nicht verlängert werden, ohne den Zustand des Patienten erneut zu beurteilen. Eine ununterbrochene längerfristige Einnahme sollte vermieden werden, da sie zur Abhängigkeit führen kann.

Bei der Kombinationsbehandlung der Epilepsie sollte der Arzt den Zustand des Patienten spätestens nach vierwöchiger Anwendung und danach regelmäßig beurteilen, um zu entscheiden, ob die Behandlung weitergeführt werden soll. Ein Aussetzen der Therapie und eine anschließende Fortführung mit einer niedrigen Dosis kann sich als günstig erweisen, wenn sich eine Wirkungsverminderung entwickelt.

Bei Beendigung der Behandlung (auch im Falle mangelnden Therapieerfolges) wird empfohlen, die Dosis schrittweise zu verringern, da bei einem plötzlichen Therapieabbruch die Gefahr von Entzugssymptomen/Rebound-Phänomenen erhöht ist.

4.3 Gegenanzeigen

Frisium darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,

- Myasthenia gravis,

- schwerer Ateminsuffizienz,
- Schlafapnoe-Syndrom,
- schwerer Leberfunktionsstörung,
- akuter Intoxikation durch Alkohol oder andere ZNS-aktive Substanzen,
- Abhängigkeit von Alkohol, Arzneimitteln oder Drogen in der Anamnese,
- stillenden Frauen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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.

Frisium darf nur nach ärztlicher Verschreibung und unter ständiger Kontrolle des Arztes eingenommen werden. Eine Weitergabe der für den persönlichen Gebrauch verschriebenen Arzneimittel an Dritte ist nicht zu verantworten.

Alkohol

Es wird empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit Frisium keinen Alkohol trinken (erhöhtes Risikos von Sedierung und anderen Nebenwirkungen) (siehe Abschnitt 4.5).

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und Benzodiazepinen

Die gleichzeitige Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Clobazam, und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnungsung von Opioiden und Benzodiazepinen nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnungsung von Clobazam und einem Opioid getroffen, sind die niedrigsten wirksamen Dosen und eine kürzestmögliche Dauer der gleichzeitigen Anwendung zu wählen. Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Amnesie

Unter der Behandlung mit Benzodiazepinen kann es auch im normalen Dosisbereich zu einer anterograden Amnesie kommen, allerdings tritt sie vor allem bei höherer Dosierung auf.

Abhängigkeit

Wie bei anderen benzodiazepinhaltigen Arzneimitteln sollte eine fortgesetzte Anwendung nur bei zwingender Indikation und nach sorgfältiger Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko von Gewöhnung und Abhängigkeit 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, von denen ein früherer Alkohol- oder Arzneimittelmisbrauch bekannt ist, besteht ein größeres Risiko für die Entwicklung einer Abhängigkeit.

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, die ursprünglich zur Behandlung mit Frisium geführt hatten, in verstärkter Form (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 Frisium 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) sowie epileptische Anfälle.

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.

Toleranzentwicklung

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

Paradoxe Reaktionen

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen wurde über das Auftreten von paradoxen Reaktionen berichtet, wie z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Aggression, Wahn, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, Agitiertheit, Schlafstörungen, Suizidalität, vermehrte Muskelspasmen und Angst. Mit solchen Reaktionen muss insbesondere bei Kindern und älteren Personen gerechnet werden. Beim Auftreten paradoxer Reaktionen muss die Behandlung mit Clobazam beendet werden.

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).

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 einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Schwerwiegende Hautreaktionen

Unter Frisium wurde nach der Markteinführung sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen über schwerwiegende Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet. In der Mehrzahl der berichteten Fälle wurden gleichzeitig andere Arzneimittel, einschließlich Antiepileptika, angewendet, die mit schwerwiegenden Hautreaktionen in Verbindung gebracht werden.

SJS und TEN könnten mit einem tödlichen Ausgang verbunden sein. Die Patienten sind, insbesondere während der ersten 8 Behandlungswochen, engmaschig hinsichtlich Anzeichen von SJS/TEN zu überwachen. Clobazam muss sofort abgesetzt werden, wenn der Verdacht auf SJS/TEN besteht. Clobazam darf in diesem Fall nicht mehr angewendet werden und alternative Therapiemöglichkeiten sind in Erwägung zu ziehen.

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. Eine Dosisanpassung von Clobazam kann nötig sein (z. B. niedrige Anfangsdosis mit vorsichtiger Dosissteigerung).

Gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol

Die gleichzeitige Anwendung von Clobazam mit Cannabidiol-haltigen medizinischen und nicht medizinischen Mitteln kann zu erhöhten Spiegeln von N-Desmethylclobazam 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).

Risikopatienten

Zu Beginn der Therapie sollte der behandelnde Arzt die individuelle Reaktion des Patienten auf das Medikament kontrollieren, um eventuelle relative Überdosierungen möglichst schnell erkennen zu können. Dies gilt insbesondere für Kinder, ältere Patienten

sowie Patienten in reduziertem Allgemeinzustand und Patienten mit hirnorganischen Veränderungen, Kreislauf- und Ateminsuffizienz. Weiterhin sollten Patienten unter Berücksichtigung der spezifischen Lebenssituation (z. B. Berufstätigkeit) genaue Verhaltensanweisungen für den Alltag gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion

Da Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion möglicherweise verstärkt auf die Behandlung mit Frisium ansprechen (Wirkungsverstärkung und -verlängerung) und eine höhere Anfälligkeit für Nebenwirkungen bestehen kann, kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Im Falle einer Langzeitbehandlung sind Leber- und Nierenfunktion regelmäßig zu kontrollieren.

Ältere Patienten

Da bei älteren Patienten möglicherweise eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Nebenwirkungen, wie Benommenheit, Schwindel und Muskelschwäche, besteht, wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.8).

Wegen der Sturzgefahr ist bei älteren Patienten, insbesondere bei nächtlichem Aufstehen, Vorsicht geboten.

Kinder

Benzodiazepine dürfen bei Kindern nicht angewendet werden, ohne die Notwendigkeit einer solchen Therapie sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 4.2).

Atemdepression

Clobazam kann besonders bei einer hohen Dosis zu einer Atemdepression führen. Daher ist bei Patienten mit chronischer oder akuter respiratorischer Insuffizienz die Atemfunktion zu überwachen. Eine Dosisreduktion kann erforderlich sein. Clobazam ist bei schwerer Ateminsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Muskelschwäche

Clobazam kann eine Muskelschwäche verursachen. Daher darf Frisium bei Patienten mit einer bestehenden Muskelschwäche oder bei Patienten mit spinalen oder zerebellaren Ataxien nur unter besonderer Vorsicht und, wenn notwendig, in reduzierter Dosis angewendet werden. Die Anwendung von Clobazam ist bei Patienten mit Myasthenia gravis kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Langzeitbehandlung

Während einer Langzeitbehandlung sind Leber- und Nierenfunktion vorsorglich zu kontrollieren.

Frisium enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Frisium nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zentral dämpfende Arzneimittel/Alkohol

Vor allem bei höheren Dosen von Frisium ist mit einer gegenseitigen Wirkungsverstär-

kung zu rechnen, wenn gleichzeitig andere zentral dämpfende Arzneimittel (z. B. Neuroleptika, Tranquillanzien, Antidepressiva, Hypnotika/Sedativa, Anästhetika, Betablocker, Analgetika vom Opiattyp, sedierende Antihistaminika, Antiepileptika) eingenommen werden. Dies gilt insbesondere auch für gleichzeitigen Alkoholenuss, durch den die Wirkungen in nicht voraussehbarer Weise verändert und verstärkt werden können. Alkohol kann die Bioverfügbarkeit von Clobazam um 50 % erhöhen und dadurch die Wirkung von Frisium verstärken. Daher sollte der Patient darauf verzichten, Alkohol während der Behandlung mit Frisium zu trinken.

Opiode

Bei Anwendung von Benzodiazepinen, einschließlich Clobazam, zusammen mit Opioiden ist das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund der gegenseitigen Verstärkung der zentraldämpfenden Wirkung erhöht. Sowohl die Dosen als auch die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Benzodiazepinen und Opioiden sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4).

MAO-Hemmer

Bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die das Monoxygenase-System hemmen, wie z. B. Cimetidin und Erythromycin, kann die Wirkung von Frisium verstärkt und verlängert werden.

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.

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 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.

Narkoanalgetika

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

Muskelrelaxanzien/Lachgas

Bei gleichzeitiger Gabe von Muskelrelaxanzien kann die muskelrelaxierende Wirkung verstärkt werden – insbesondere bei älteren Patienten und bei höherer Dosierung (Sturzgefahr!).

Die Wirkung von Lachgas kann verstärkt werden.

CYP2C19-Inhibitoren

Starke und moderate CYP2C19-Inhibitoren können zu einem Anstieg des aktiven Metaboliten N-Desmethylclobazam (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-Desmethylclobazam (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.

Substrate von CYP2D6

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

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Clobazam bei Schwangeren vor. Dennoch haben weitreichende Erfahrungen, 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-Kontrollstudien 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, soll-

te 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 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

Frisium darf nicht während der Stillzeit eingenommen werden, da der Wirkstoff Clobazam in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

Fertilität

Bei Fertilitätsuntersuchungen am Tier wurde keine Störung der Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Exposition der Studientiere war jedoch geringer als nach der maximal empfohlenen therapeutischen Dosis.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Daher sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: verminderter Appetit.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Reizbarkeit, Aggression, Unruhe, Depression (bei Patienten mit vorbestehender depressiver Erkrankung können depressive Verstimmungen verstärkt werden), Arzneimitteltoleranz (insbesondere bei längerer Anwendung), Agitiertheit.

Gelegentlich: anomales Verhalten, Verwirrheitszustand, Angst, Wahn, Alpträume, Libidoverlust (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung auf).

Häufigkeit nicht bekannt: Abhängigkeit (insbesondere bei längerer Anwendung; siehe Abschnitt 4.4), Einschlafstörung, Wut, Halluzination, Psychose, schlechte Schlafqualität, Suizidalität.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Somnolenz (insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung).

Häufig: Sedierung, Schwindelgefühl, Aufmerksamkeitsstörung, langsame Sprache/Dysarthrie/Sprechstörung (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung auf), Kopfschmerzen, Tremor, Ataxie.

Gelegentlich: Gefühlsarmut, Amnesie (kann mit anomalem Verhalten einhergehen), eingeschränktes Erinnerungsvermögen, anterograde Amnesie (kann im normalen Dosisbereich, vor allem aber bei höheren Dosen auftreten).

Häufigkeit nicht bekannt: 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 Langzeitbehandlung auf).

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Doppeltsehen (reversibel; tritt insbesondere bei hohen Dosen oder Langzeitbehandlung auf).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit nicht bekannt: Atemdepression, respiratorische Insuffizienz (kann insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender beeinträchtigter Lungenfunktion, z. B. bei Patienten mit Asthma, oder bei Patienten mit Hirnschädigungen auftreten oder sich verschlimmern) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Mundtrockenheit, Verstopfung, Übelkeit.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Hautausschlag.

Häufigkeit nicht bekannt: Urtikaria; Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (einschließlich einiger Fälle mit tödlichem Ausgang).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Muskelspasmen, Muskelschwäche.

Allgemeine Erkrankungen

Sehr häufig: Ermüdung (insbesondere zu Beginn der Behandlung und bei höherer Dosierung).

Häufigkeit nicht bekannt: verlangsamte Reaktion auf Stimuli, Hypothermie.

Untersuchungen

Gelegentlich: erhöhtes Gewicht (insbesondere bei hohen Dosen oder bei Langzeitbehandlung).

Verletzung

Gelegentlich: Sturzgefahr (Risiko schwerer Verletzungen) (siehe Abschnitt 4.4).

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

a) Symptome der Intoxikation

Überdosierung und Vergiftungen mit Frisium und anderen Benzodiazepinen können eine Depression des zentralen Nervensystems mit folgenden Symptomen verursachen: Benommenheit, Verwirrtheit und Schläfrigkeit. Der Zustand kann fortschreiten bis zu Ataxie, Atemdepression, Blutdruckabfall und selten Koma. Die Symptome einer Überdosierung treten verstärkt auf und sind unter Umständen lebensbedrohlich bei gleichzeitiger Einnahme anderer auf das Gehirn wirkender Mittel einschließlich Alkohol.

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

Bei den meisten der dem Hersteller gemeldeten schweren akuten Vergiftungen, bei denen Frisium mit 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 mg/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.

b) Therapie von Intoxikationen

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

Die Möglichkeit zur Beherrschung von Komplikationen wie Atemwegsobstruktion oder respiratorischer Insuffizienz muss bestehen.

Hypotension kann durch Plasmaersatz und gegebenenfalls mit Sympathomimetika behandelt werden.

Sekundäre Wirkstoffelimination (durch forcierte Diurese oder Hämodialyse) ist unwirksam.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytikum (Tranquillizer) und Antikonvulsivum, 1,5-Benzodiazepin, ATC-Code: N05BA09.

Tranquillisierende Wirkung

In experimentellen Modellen mit verschiedenen Tierspezies zeigt Clobazam eine deutlich ausgeprägte tranquillisierende, anxiolytische und aggressolytische Wirkung. In therapeutisch relevanten Dosen tritt die tranquillisierende 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 und Chlordiazepoxid, durch eine wesentlich geringere Beeinträchtigung.

Antikonvulsive Wirkung

In verschiedenen Tiermodellen zeigt Clobazam eine ausgeprägte 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 Alkohol-Narkose wird durch Clobazam verstärkt.

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

Wirkung auf Herz/Kreislauf

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Clobazam ist in Wasser praktisch unlöslich (1 : 12.500), sein scheinbarer Verteilungskoeffizient liegt bei 9 (n-Octanol/Phosphatpuffer pH 7,4).

Resorption

Clobazam wird nach oraler Gabe schnell und extensiv resorbiert. Die relative Bioverfügbarkeit von Clobazam nach Gabe als Kapsel, Tablette oder Lösung (in Propylen-glykol) erwies sich als nicht signifikant verschieden.

Die maximale Plasmakonzentration wird nach 0,5 bis 4 Stunden erreicht.

Werden die Clobazam-Tabletten zu den Mahlzeiten oder zerkleinert zusammen mit Apfelsmus eingenommen, vermindert sich die Absorptionsgeschwindigkeit um ungefähr eine Stunde, wobei die insgesamt absorbierte 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, während die Bindung an zelluläre Blutbestandteile nur gering ist.

Bei zweimal täglicher Gabe akkumuliert Clobazam ungefähr um das 2- bis 3-Fache des Steady State, während der aktive Metabolit N-Desmethyloclobazam (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-Desmethyloclobazam (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-Desmethyloclobazam 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%.

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.

Clobazam passiert die Plazentaschranke und ist auch in der Muttermilch nachweisbar. Es können im Fetalblut und in der Muttermilch wirksame Clobazamkonzentrationen erreicht werden.

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 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

Clobazam beeinträchtigte die Fertilität nach täglichen Dosen von 200 mg/kg in Mäusen bzw. von 85 mg/kg in Ratten nicht. In einer weiteren Studie war zudem die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten bis zur oralen Höchstdosis von 750 mg/kg/Tag nicht vermindert.

In Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden bei Ratten nach Gabe oraler Dosen von 150 bis 750 mg/kg/Tag eine erhöhte fetale Mortalität und Entwicklungsverzögerungen der Föten in Form von Skelettveränderungen beobachtet. Bei Kaninchen führten orale Dosen ab 30 mg/kg/Tag zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts und vermehrten viszeralen und skelettalen Fehlbildungen der Föten. Nach oraler Gabe der 75-mg/kg/Tag-Höchstdosis war zusätzlich die fetale Mortalität erhöht, vermutlich infolge maternaler Toxizitäten.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten war die Überlebensrate der Jungtiere nach Gabe oraler Dosen ab 350 mg/kg/Tag erniedrigt. Zusätzlich zeigten die Jungtiere aller Dosisgruppen (≥ 50 mg/kg/Tag) eine erhöhte motorische Aktivität.

Die Plasmaexposition der Ratten und Kaninchen gegenüber Clobazam und N-Desmethyloclobazam (AUC) war in allen diesen Studien geringer als nach Anwendung der empfohlenen täglichen Maximaldosis von 80 mg/kg beim Menschen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

Bei Ratten wurde in der höchsten Dosisgruppe (100 mg/kg Körpergewicht) eine signifikante Vermehrung von Follikelzelladenomen gefunden. Es ist bekannt, dass Clonazepam – 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. Clonazepam 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**

Frisium 10 mg:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Siliciumdioxid, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

Frisium 20 mg Tabs:

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Frisium 10 mg, Frisium 20 mg Tabs

Die Tabletten sind in Blistern verpackt in Packungen zu:

10 Tabletten
20 Tabletten
50 Tabletten
300 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

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Frisium 10 mg Tabletten: 4035.01.00

Frisium 20 mg Tabs: 4035.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Frisium 10 mg Tabletten:

Datum der Erteilung der Zulassung:

09. Dezember 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Dezember 2010

Frisium 20 mg Tabs:

Datum der Erteilung der Zulassung:

09. Dezember 1983

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

November 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von benzodiazepinhaltigen Arzneimitteln:

Benzodiazepine sind Arzneistoffe, die überwiegend zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden. Nach bisherigen Erkenntnissen werden Benzodiazepine zu häufig und über eine zu lange Zeit verordnet, was zu einer Abhängigkeitsentwicklung führen kann. Dieses Risiko steigt mit der Höhe der Dosis und der Dauer der Anwendung an. Neben ihrem Abhängigkeitspotenzial haben Benzodiazepine weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z. B. Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens, verstärktes Wiederauftreten der ursprünglichen Symptomatik nach Absetzen der Medikation (Rebound-Schlaflosigkeit, Rebound-Angst, delirante Syndrome, Krämpfe), Gedächtnisstörungen sowie neuropsychiatrische Nebenwirkungen. Sie können auch die pharmakokinetischen Eigenschaften anderer Arzneimittel beeinflussen. Neben der Abhängigkeitsentwicklung gibt auch der Missbrauch von Benzodiazepinen seit längerem Anlass zur Besorgnis.

Deshalb sind von den verordnenden Ärzten die folgenden Richtlinien zu beachten, die unter Berücksichtigung von Veröffentlichungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie formuliert wurden:

1. Sorgfältige Indikationsstellung!
2. Bei Patienten mit einer Abhängigkeitsanamnese ist besondere Vorsicht geboten. In der Regel keine Verschreibung.
3. In der Regel kleinste Packungseinheit verordnen.
4. In möglichst niedriger, aber ausreichender Dosierung verordnen; Dosis möglichst frühzeitig reduzieren bzw. Dosierungsintervall in Abhängigkeit von der Wirkungsdauer vergrößern.

5. Therapiedauer vor Behandlungsbeginn mit dem Patienten vereinbaren und Behandlungsnotwendigkeit in kurzen Zeitabständen überprüfen. Eine Therapiedauer von länger als zwei Monaten ist wegen des mit der Dauer der Benzodiazepineinnahme steigenden Risikos einer Abhängigkeitsentwicklung nur in begründeten Ausnahmefällen möglich. Es gibt Abhängigkeit auch ohne Dosissteigerung sowie die sogenannte „Niedrigdosis-Abhängigkeit“!
6. Innerhalb der Therapiedauer möglichst frühzeitig schrittweise Dosisreduktion (Ausschleichen) bzw. Vergrößerung des Dosierungsintervalls, um Entzugssymptome, wie z. B. Unruhe, Angst, Schlafstörungen, delirante Syndrome oder Krampfanfälle, zu vermeiden.
7. Aufklärung des Patienten, dass Benzodiazepine keinesfalls an Dritte weiterzugeben sind.
8. Verordnungen von Benzodiazepinen sollten vom Arzt stets eigenhändig ausgefertigt und dem Patienten persönlich ausgehändigt werden.
9. Beachtung der Fach- und Gebrauchsinformation sowie der einschlägigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen.
10. Alle Abhängigkeitsfälle über die jeweiligen Arzneimittelkommissionen der Kammern der Heilberufe dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte zur Kenntnis bringen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt