

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clonazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten
 Clonazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten
 Clonazepam neuraxpharm 2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Clonazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 0,5 mg Clonazepam.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 97,4 mg Lactose

Clonazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 1 mg Clonazepam.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 96,9 mg Lactose

Clonazepam neuraxpharm 2 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 2 mg Clonazepam.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 95,9 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Clonazepam neuraxpharm 0,5 mg Tabletten
 Runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung „T“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Größe: 7,4 - 7,9 mm x 1,8 - 2,4 mm
 Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Clonazepam neuraxpharm 1 mg Tabletten
 Runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung „T1“ auf der einen Seite und einer doppelten Bruchkerbe (Kreuzbruchkerbe) auf der anderen Seite. Größe: 7,4 - 7,9 mm x 1,8 - 2,4 mm
 Die Tablette kann in gleiche Hälften oder Viertel geteilt werden.

Clonazepam neuraxpharm 2 mg Tabletten
 Runde, flache Tabletten mit abgeschrägten Kanten mit der Prägung „T2“ auf der einen Seite und einer doppelten Bruchkerbe (Kreuzbruchkerbe) auf der anderen Seite. Größe: 7,4 - 7,9 mm x 1,8 - 2,4 mm
 Die Tablette kann in gleiche Hälften oder Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

Clonazepam neuraxpharm ist als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, einschließlich atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syn-

drom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert.

Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Clonazepam neuraxpharm ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung
Dosierung

Die Dosis muss individuell, je nach Verträglichkeit und klinischem Ansprechen des Patienten, eingestellt werden.

Initialtherapie:

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen wird die Behandlung mit niedrigen täglichen Dosen begonnen, z. B.:

- Kleinkinder und Kinder (≤ 10 Jahre oder ≤ 30 kg Körpergewicht): 0,01 mg/kg/Tag bis 0,05 mg/kg/Tag
- Kinder (≥ 10 Jahre oder > 30 kg Körpergewicht): zweimal täglich 0,25 mg
- Jugendliche (13 bis 18 Jahre) und Erwachsene: zweimal täglich 0,5 mg

Anschließend wird die Dosierung im Laufe von 2 bis 4 Behandlungswochen schrittweise bis zum Erreichen der für den Patienten notwendigen täglichen Erhaltungsdosis erhöht.

Erhaltungstherapie:

Für die Erhaltungstherapie können - in Abhängigkeit vom Alter - die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Dosierungsrichtlinien gelten.

Für Kleinkinder und Kinder bis zu 10 Jahren oder 30 kg Körpergewicht beträgt die Erhaltungsdosis 0,1 mg/kg/Tag bis 0,2 mg/kg/Tag.

	Dosis in mg
Kinder (≥ 10 Jahre oder > 30 kg Körpergewicht)	3 bis 6
Jugendliche (13 bis 18 Jahre)	4 bis 8

Für Kleinkinder und Kinder können andere Darreichungsformen (Lösung zum Einnehmen) geeigneter sein.

Die Tagesdosen müssen auf 3 bis 4 Einzelgaben über den Tag verteilt werden; sie können, falls erforderlich, überschritten werden.

Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt für Erwachsene 20 mg.

Die Einnahme von Clonazepam neuraxpharm darf nicht plötzlich unterbrochen oder abgebrochen werden. Die Dosierung muss stattdessen schrittweise reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten sollte die niedrigst mögliche Dosierung angewendet werden. Besonders während der Zeit der schrittweisen Erhöhung der Dosierung ist hier besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht, aber auf der Basis pharmakokinetischer Überlegungen ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen:

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Clonazepam behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion sollten die niedrigst mögliche Dosis erhalten.

Art der Anwendung

Clonazepam neuraxpharm ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit
- Koma
- schwere Ateminsuffizienz
- schwere Leberinsuffizienz, da Benzodiazepine eine hepatische Enzephalopathie auslösen können
- während der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Laufe der Behandlung mit Clonazepam kann es zu einem gewissen Wirkungsverlust kommen.

ZNS, Psychose und Depression

Clonazepam neuraxpharm darf bei Patienten mit spinalen oder zerebellaren Ataxien nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Benzodiazepine werden nicht als Primärbehandlung bei psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte sollten unter engmaschiger Überwachung behandelt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter 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 Clonazepam neuraxpharm nicht aus.

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

Myasthenia gravis

Bei Anwendung von Clonazepam neuraxpharm bei Patienten mit Myasthenia gravis muss mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem

Clonazepam neuraxpharm sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem eingenommen werden, da hierdurch die klinischen Wirkungen von Clonazepam möglicherweise verstärkt werden und es zu tiefer Sedierung bis hin zum Koma oder Tod sowie klinisch bedeutsamer kardiovaskulärer und respiratorischer Depression kommen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass es bei der Anwendung von Benzodiazepinen zu sogenannten „paradoxen Reaktionen“, wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Angst, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträumen, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenem Verhalten und anderen Verhaltensstörungen, kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit Clonazepam neuraxpharm beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen und bei älteren Menschen häufiger auf, als bei Erwachsenen.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Arzneimittelaufnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein.

Das Risiko einer anterograden Amnesie steigt mit der Höhe der Dosis (siehe Abschnitt 4.8).

Schlafapnoe

Die Anwendung von Benzodiazepinen wird aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Atemdepression bei Schlafapnoe nicht empfohlen. Schlafapnoe scheint bei Patienten mit Epilepsie häufiger aufzutreten. Daher muss der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe, dem Auftreten von Absencen und postiktaler Hypoxie bei Fällen von benzodiazepininduzierter Sedierung und Atemdepression berück-

sichtigt werden. Daher sollte Clonazepam neuraxpharm bei Patienten mit Epilepsie und Schlafapnoe nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Erkrankungen der Atemwege

Bei vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Antikonvulsiva ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch Abschnitt 4.5). Die atemdepressive Wirkung kann bei vorbestehender Atemwegsobstruktion oder Hirnschädigung oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer atemdepressiv wirkender Arzneimittel verstärkt in Erscheinung treten. Eine Atemdepression lässt sich in der Regel durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Dosis vermeiden.

Epilepsie

Die Dosis von Clonazepam muss sorgfältig an die individuellen Bedürfnisse der Patienten, die eine Behandlung mit zentral wirksamen Arzneimitteln oder Antikonvulsiva (Antiepileptika) erhalten, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

Clonazepam neuraxpharm darf bei Patienten mit Epilepsie nicht plötzlich abgesetzt werden, da hierdurch ein Status epilepticus ausgelöst werden kann. Falls aus klinischer Sicht eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Clonazepam neuraxpharm erforderlich wird, muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Dabei ist eine Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika angezeigt.

Patienten mit Epilepsie dürfen in der Regel kein Fahrzeug führen. Es ist zu berücksichtigen, dass selbst bei angemessener Einstellung auf Clonazepam neuraxpharm jede Dosiserhöhung oder jede Veränderung des Einnahmezeitpunktes die Reaktionsfähigkeit der Patienten abhängig von ihrer individuellen Empfindlichkeit verändern kann.

Unerwünschte Wirkungen auf das Nervensystem und die Skelettmuskulatur sowie Fatigue, die relativ häufig auftreten und im Allgemeinen vorübergehend sind, verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden (siehe Abschnitt 4.8). Insbesondere bei Langzeitbehandlung und bei hoher Dosierung können reversible Störungen wie Dysarthrie, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie) sowie Nystagmus und Sehstörungen (Diplopie) auftreten.

Eine Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie im Rahmen einer Langzeitbehandlung ist möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Arzneimittelmissbrauch und Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen (siehe

Abschnitt 4.8). Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Arzneimittelabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht. Von Missbrauch wurde bei Abhängigen, die gleichzeitig mehrere Drogen nehmen, berichtet. Bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese sollte Clonazepam neuraxpharm nur mit extremer Vorsicht angewendet werden.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Im Falle einer akuten Intoxikation mit Alkohol oder Drogen sollte Clonazepam neuraxpharm nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Absetzerscheinungen / Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen, vor allem, wenn diese in hoher Dosierung erfolgte (siehe Abschnitt 4.2). Entzugssymptome können sich in Zittern, Schwitzen, Agitiertheit, Schlafstörungen und Angst, Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extremen Angstzuständen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit und epileptischen Anfällen (die mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können) äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt oder Halluzinationen.

Auch bei plötzlicher Reduzierung der Tagesdosis oder beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, sollte ein plötzliches Absetzen von Clonazepam neuraxpharm vermieden und die Behandlung, auch wenn diese nur kurzzeitig erfolgt, durch schrittweise Reduktion der Dosis beendet werden. Das Risiko von Entzugssymptomen ist erhöht, wenn Benzodiazepine zusammen mit Tagessedativa angewendet werden (Kreuztoleranz).

Ältere Patienten

Die pharmakologische Wirkung von Benzodiazepinen scheint bei älteren Patienten bei gleichen Plasma-Benzodiazepin-Konzentrationen stärker zu sein als bei jungen Patienten, möglicherweise aufgrund einer altersabhängigen Veränderung der Arzneimittel-Rezeptor-Interaktionen, der Post-Rezeptor-Mechanismen und der Organfunktion.

Porphyrie

Clonazepam kann einen porphyrogenen Effekt haben. Bei Patienten mit Porphyrie muss Clonazepam neuraxpharm deshalb vorsichtig angewendet werden.

Lactose-Intoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Clonazepam neuraxpharm nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Clonazepam neuraxpharm kann bei Säuglingen und Kleinkindern zu vermehrtem Speichelfluss und zu Bronchialhypersekretion führen, weshalb auf die Freihaltung der Atemwege geachtet werden muss.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clonazepam neuraxpharm kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln angewendet werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln ist gering.

Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels sollte das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung jedoch sorgfältig überwacht werden, da Nebenwirkungen, wie z. B. Sedierung und Apathie, häufiger auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Arzneimittels angepasst werden, um den gewünschten optimalen Effekt zu erzielen (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete Leberenzyminduktoren, wie Barbiturate, Hydantoine und die Antiepileptika Phenytoin, Pheno-barbital, Carbamazepin, Lamotrigin und, in geringerem Ausmaß, Valproat, können den Abbau von Clonazepam beschleunigen und dadurch eine höhere Clearance sowie um bis zu 38 % niedrigere Plasmaspiegel von Clonazepam verursachen.

Clonazepam kann die Konzentrationen von Phenytoin beeinflussen. Aufgrund der bidirektionalen Natur der Clonazepam-Phenytoin-Interaktionen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam in Abhängigkeit von der Dosis und von individuellen Patientenfaktoren unveränderte, erhöhte oder erniedrigte Phenytoin-Spiegel festgestellt.

Clonazepam kann die Plasmakonzentrationen von Primidon verändern (im Allgemeinen werden diese erhöht).

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder mit Primidon sollten die Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe deshalb kontrolliert werden.

Clonazepam selbst bewirkt keine Induktion seiner metabolisierenden Enzyme. Die Enzyme, die am Metabolismus von Clonazepam beteiligt sind, wurden bisher nicht eindeutig identifiziert, jedoch gehört CYP3A4 dazu. CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) können den Metabolismus von

Clonazepam beeinträchtigen und zu übermäßigen Konzentrationen und Wirkungen führen.

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin (schwacher CYP3A4-Induktor) und Fluoxetin (CYP2D6-Inhibitor) und das Antiepileptikum Felbamat (CYP2C19-Inhibitor; CYP3A4-Induktor) haben bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clonazepam.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Clonazepam mit Valproinsäure kann gelegentlich zu der Ausbildung eines Petit-mal-Status führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Clonazepam mit Arzneimitteln mit zentral dämpfender Wirkung sowie mit Alkohol kann es auch zu vertiefter Sedierung sowie kardiopulmonaler Depression kommen.

Patienten, die mit Clonazepam neuraxpharm behandelt werden, sollten Alkohol meiden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Bei der Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Arzneimitteln muss die Dosierung jedes einzelnen Arzneimittels angepasst werden, um den optimalen Nutzen zu erzielen.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft**

Clonazepam neuraxpharm darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Aufgrund der Daten aus präklinischen Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass Clonazepam kongenitale Missbildungen hervorrufen kann. Epidemiologische Auswertungen zeigen, dass Antikonvulsiva teratogen wirken. Es ist jedoch anhand der publizierten epidemiologischen Studienberichte schwierig zu beurteilen, welches Arzneimittel oder welche Arzneimittelkombinationen für Fehlbildungen bei Neugeborenen verantwortlich sind. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass bei der Entstehung von Geburtsfehlern andere Einflussfaktoren, wie z. B. genetische Faktoren oder die Epilepsie selbst, eine größere Rolle als die Arzneimitteltherapie spielen. Unter diesen Umständen darf das Arzneimittel Schwangeren nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko für den Fetus überwiegt.

Wenn Clonazepam neuraxpharm einer Patientin im gebärfähigen Alter verordnet wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Wenn eine Behandlung mit Clonazepam neuraxpharm in der Schwangerschaft unverzichtbar ist, sollte, besonders im ersten Trimenon, Clonazepam neuraxpharm in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet und auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika nach Möglichkeit verzichtet werden.

Es ist zu beachten, dass eine Schwanger-

schaft an sich eine Verschlimmerung der Epilepsie hervorrufen kann.

Die Clonazepam neuraxpharm Behandlung sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Wenn aus zwingenden Gründen Clonazepam neuraxpharm in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt angewendet wird, sind beim Ungeborenen Auswirkungen wie unregelmäßiger Herzschlag und beim Neugeborenen leichte Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (*Floppy-Infant-Syndrom*) zu erwarten. Bei Behandlung der Mutter mit Benzodiazepinen wurde gelegentlich über Entzugssymptome bei Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Clonazepam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher darf Clonazepam neuraxpharm in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Wenn Clonazepam neuraxpharm zwingend indiziert ist, muss abgestillt werden.

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

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Clonazepam das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Deshalb sollten das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen 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 (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedRA Systemorganklasse	Häufig	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Anaphylaxie	Allergische Reaktionen
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		Veränderungen in Bezug auf die Libido		Emotionale Störungen, Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit, Desorientiertheit, Depression (kann auch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen), paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggression, Nervosität, Feindseligkeit, Angst, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, anormale Träume, Halluzinationen, Psychosen, Hyperkinese, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Konzentrationsstörungen, Somnolenz, verlängerte Reaktionszeit, verminderter Muskeltonus, Schwindel, Ataxie	Kopfschmerzen	Generalisierte Anfälle	Reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie), Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie), Nystagmus, anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen, die mit unangemessenem Verhalten verbunden sein können, Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie
<i>Augenerkrankungen</i>	Nystagmus			Reversible Sehstörungen (Diplopie)
<i>Herzkrankungen</i>				Herzversagen einschließlich Herzstillstand
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				Atemdepression
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		Übelkeit, epigastrische Beschwerden		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>		Urtikaria, Pruritus, Rash, vorübergehender Haarausfall, Pigmentveränderung		
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Muskelschwäche			
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Harninkontinenz		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		Erektile Dysfunktion		
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit)			
<i>Untersuchungen</i>		Thrombozytopenie		
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>				Stürze, Frakturen (erhöhtes Risiko bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen)

Clonazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4). Bei Beenden der Therapie mit Clonazepam können Absetzerscheinungen bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

- *Endokrine Erkrankungen*: Einzelfälle einer reversiblen, vorzeitigen Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (inkomplette Pubertas praecox)
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*: vermehrter Speichelfluss und Bronchialhypersekretion bei Säuglingen und Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.4).

- Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen und bei älteren Menschen häufiger auf als bei Erwachsenen.

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

Symptome

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Clonazepam nimmt bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels nur sehr selten einen letalen Verlauf, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel nur wenige Stunden an; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgehnter und periodisch sein. Insbesondere bei Patienten mit supratherapeutischen Plasmakonzentrationen können Anfälle häufiger auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische

Störungen und ist daher bei Patienten mit Atemwegserkrankung schwerwiegender. Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralwirksamer Substanzen, einschließlich Alkohol.

Therapie

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Nach Einnahme einer Überdosis Clonazepam ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, wie z. B. die Gabe von Aktivkohle, innerhalb der ersten 1 bis 2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Warnhinweis

Die Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Flumazenil ist nicht angezeigt bei Patienten mit Epilepsie, die Benzodiazepine zur Behandlung erhielten. Die Antagonisierung der Benzodiazepin-Wirkung kann bei solchen Patienten zur Auslösung von Konvulsionen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Antiepileptika; Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N03AE01

Clonazepam besitzt beruhigende, schlafstörende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die antikonvulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungen.

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen werden durch Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an den inhibitorischen Synapsen vermittelt. Bei Vorhandensein von Benzodiazepinen wird die Affinität der GABA-Rezeptoren für den Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation erhöht, was zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss führt.

Der Wirkmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beteiligt ist. Darüber hinaus zeigen tierexperimentelle Daten eine Wirkung von Clonazepam auf Serotonin. Tierexperimentelle Daten sowie elektroenzephalographische Untersuchungen beim Menschen zeigen, dass Clonazepam rasch verschiedene Arten paroxysmaler Aktivitäten dämpft, einschließlich der Spitze-Wellen-Entladung bei Absencen (Petit mal), die

langsame Spitze-Wellen, die generalisierte Spitze-Wellen, Spitzen mit temporaler und anderer Lokalisation sowie unregelmäßige Spitzen und Wellen.

Generalisierte EEG-Abweichungen werden regelmäßiger als fokale gedämpft. Aufgrund dieser Befunde besitzt Clonazepam Wirksamkeit bei generalisierten und fokalen Epilepsien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Clonazepam neuraxpharm wird Clonazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Clonazepam werden nach 1 bis 4 Stunden erreicht. Die Resorptions-Halbwertszeit beträgt etwa 25 Minuten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Clonazepam beträgt circa 90 %, wobei es zu großen Unterschieden zwischen den einzelnen Individuen kommt.

Die vorausbestimmten Akkumulationsquotienten betragen für die zweimal tägliche Einnahme 5 und für die dreimal tägliche Einnahme 7. Nach mehrfacher Einnahme von 2 mg Clonazepam dreimal täglich betragen die Steady-state-Plasmakonzentrationen vor Einnahme einer Dosis durchschnittlich 55 Nanogramm/ml. Es besteht eine lineare Plasmakonzentration-Dosis-Beziehung. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen von Clonazepam liegen im Bereich von 20 bis 70 Nanogramm/ml. Schwere toxische Auswirkungen, einschließlich einer erhöhten Frequenz von Anfällen, traten bei den meisten Patienten bei Steady-state-Plasmakonzentrationen von über 100 Nanogramm/ml auf.

Verteilung

Clonazepam verteilt sich rasch in verschiedenen Organen und Geweben, mit bevorzugter Aufnahme in Gehirnstrukturen.

Die Verteilungshalbwertszeit beträgt etwa 0,5 bis 1 Stunde. Das Verteilungsvolumen beträgt 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 82 % bis 86 %.

Biotransformation

Clonazepam wird hauptsächlich durch Reduktion zu 7-Amino-Clonazepam und N-Acetylierung zu 7-Acetamido-Clonazepam abgebaut. Darüber hinaus erfolgt Hydroxylierung an der C-3-Position. Unter Beteiligung von hepatischem Cytochrom P450 3A4 erfolgt Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven oder schwach aktiven Metaboliten.

50 % bis 70 % einer Clonazepam-Dosis werden als Metaboliten über den Urin und 10 % bis 30 % werden über die Fäzes ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Clonazepam beträgt üblicherweise weniger als 2 % der angewendeten Dosis. Die Metaboliten liegen in freier sowie konjugierter Form (als Glucuronide und Sulfate) im Urin vor.

Eliminierung

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 bis 40 Stunden und ist von der Dosierung unabhängig. Die Clearance liegt geschlechtsunabhängig bei ca. 55 ml/min, aber die gewichtsnormierten Werte nehmen mit zunehmendem Körpergewicht ab.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik von Clonazepam bei älteren Patienten wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung:

Die Pharmakokinetik von Clonazepam bleibt durch eine Nierenerkrankung unbeeinträchtigt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Leberfunktionsstörung:

Die Plasmaproteinbindung von Clonazepam bei Zirrhosepatienten unterscheidet sich deutlich von der gesunder Probanden (freie Fraktion 17,1 +/- 1,0 % vs. 13,9 +/- 0,2 %).

Auch wenn der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam nicht genauer untersucht wurde, weist die Erfahrung mit einem anderen, eng verwandten, Nitrobenzodiazepin (Nitrazepam) darauf hin, dass die Clearance von ungebundenem Clonazepam bei einer Leberzirrhose reduziert sein könnte.

Kinder und Jugendliche:

Im Allgemeinen ist die Eliminationskinetik bei Kindern und Jugendlichen mit der von Erwachsenen vergleichbar. Nach Gabe therapeutischer Dosen (0,03 bis 0,11 mg/kg) an Kinder und Jugendliche lagen die Serumkonzentrationen im gleichen Bereich (13 bis 72 Nanogramm/ml) wie die wirksamen Konzentrationen bei Erwachsenen.

Bei Neugeborenen führen Dosen von 0,10 mg/kg am Ende einer kurzen Infusion zu Konzentrationen zwischen 28 und 117 Nanogramm/ml. Diese fallen nach 30 Minuten auf 18 bis 60 Nanogramm/ml ab. Die Dosis wurde ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Die Clearancewerte von Neugeborenen sind abhängig vom jeweiligen Alter nach der Geburt. Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen liegt in der gleichen Größenordnung wie die von Erwachsenen.

Bei Kindern wurden Clearancewerte von 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (Alter 2 bis 18 Jahre) und 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (Alter 7 bis 12 Jahre) berichtet. Diese Werte sanken mit zunehmendem Körpergewicht. Eine ketogene Ernährung hat bei Kindern und Jugendlichen keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Clonazepam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Mit Clonazepam wurden keine 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. In einer 18-Monatsstudie zur chronischen Toxizität bei Ratten wurden jedoch bis zur

höchsten untersuchten Dosis von 300 mg/kg/Tag keine histopathologischen Veränderungen beobachtet.

Mutagenität

In Untersuchungen zur Genotoxizität wurden unter Verwendung bakterieller Systeme mit *In-vitro*- oder Wirts-vermittelter metabolischer Aktivierung keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Clonazepam gefunden.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Untersuchung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens von Ratten zeigten bei Dosen von 10 und 100 mg/kg/Tag eine verringerte Schwangerschaftsrate sowie eine verringerte Überlebensrate der Jungtiere.

Teratogenität

Bei Mäusen oder Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Clonazepam in Dosen von bis zu 20 oder 40 mg/kg/Tag während der Organbildung keine unerwünschten maternalen oder embryo-fetalen Wirkungen beobachtet.

In mehreren Studien mit Ratten wurden nach Verabreichung von Clonazepam-Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag gleichbleibende Missbildungsmuster (Gaumenspalten, offene Augenlider, verschmolzene Sternebrae und Defekte der Gliedmaßen) in niedriger, nicht dosisabhängiger Inzidenz beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackungen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Al-Blisterpackungen mit 20, 30, 50, 60 oder 100 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7000143.00.00
7000144.00.00
7000145.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09.06.2021

10. STAND DER INFORMATION

10/2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig