1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antelepsin 0,5 mg, Tabletten
Antelepsin 2 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Antelepsin 0,5 mg
1 Tablette enthält 0,5 mg Clonazepam
Antelepsin 2 mg
1 Tablette enthält 2 mg Clonazepam

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Antelepsin 0,5 mg: 121,3 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.
Antelepsin 2mg: 121,4 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Antelepsin 0,5 mg
Rötlich-weiße, runde Tablette mit flacher Oberfläche und abgeschrägten Kanten. Auf der Vorderseite befindet sich eine einfache Bruchkerbe, auf der Rückseite die Prägung „0.5“.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Antelepsin 2 mg
Weiße, runde Tablette mit flacher Oberfläche und abgeschrägten Kanten. Auf der Vorderseite befindet sich eine einfache Bruchkerbe, auf der Rückseite die Prägung „2.0“.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Generalisierte Epilepsien vom Typ des Petit Mal, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (z. B. West Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom) sowie bei Absence-Epilepsien und anderen myoklonischen Syndromen, wenn andere Antiepileptika nicht anwendbar sind oder alleine nicht ausreichen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung von Antelepsin muss individuell angepasst werden und ist abhängig vom Alter des Patienten, der klinischen Reaktion und der Verträglichkeit.
Zur Vermeidung von Nebenwirkungen am Anfang der Behandlung ist es wichtig, mit niedrigen täglichen Dosen zu beginnen. Die Dosierung ist schrittweise bis zur Erreichung der für den Patienten notwendigen täglichen Erhaltungsdosis zu erhöhen. Die tägliche Erhaltungsdosis sollte im Verlauf von 2 bis 4 Behandlungswochen erreicht werden.

Erwachsene
Initial werden 1 mg Clonazepam pro Tag verabreicht, ältere oder besonders empfindliche Patienten erhalten 0,5 mg Clonazepam pro Tag. Die initiale Tagesdosis wird auf 2 Einnahmen verteilt. Die Dosis kann etwa alle 3-5 Tage um 0,5-1 mg Clonazepam bis zur individuellen Erhaltungsdosis gesteigert werden. Die mittlere Erhaltungsdosis beträgt 4-8 mg Clonazepam/Tag. Eine Tagesdosis von 20 mg Clonazepam darf nicht überschritten werden. Bei älteren Patienten ist in der Regel eine niedrigere Dosierung ausreichend. Die Erhaltungsdosis ist auf 3-4 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Kinder
Kinder erhalten eine Initialdosis von 0,01 mg/kg Körpergewicht pro Tag, die auf 2 Einnahmen verteilt und alle 3-5 Tage um 0,01 mg/kg/Tag erhöht wird. Mittlere Erhaltungsdosen betragen 0,1-0,2 mg/kg/Tag. Die Erhaltungsdosis ist auf 3-4 Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
Für die Erhaltungsdosis können – in Abhängigkeit vom Alter – die in der Tabelle aufgeführten Richtlinien befolgt werden.

	mittlere Tagesdosis in mg
Säuglinge	0,5 - 1
Kleinkinder	1,5 - 3
Kinder im Schulalter	3 - 6
Erwachsene	4 - 8

Art der Anwendung

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) einzunehmen. Die Tabletten sind halbierbar.

Die Epilepsiebehandlung ist eine Langzeitbehandlung.
Wie für alle antiepileptischen Mittel gilt auch für Antelepsin, dass seine Verabreichung nicht plötzlich beendet werden darf, sondern dass die Dosis schrittweise verringert werden muss (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Antelepsin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehender oder früherer Abhängigkeitserkrankung (Medikamente, Drogen oder Alkohol)
- Myasthenia gravis
- Koma
- schwerer Ateminsuffizienz
- schwerer Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Antelepsin darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- spinalen oder cerebralen Ataxien
- akuter Vergiftung mit Alkohol oder Arzneimitteln
- schweren Leberschäden (z.B. Leberzirrhose)
- schwerer Nierenerkrankung
- akutem Engwinkelglaukom
- Schlafapnoe-Syndrom
- vorbestehender Erkrankung der Atmungsorgane (z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)

Clonazepam ist wahrscheinlich nicht porphyrogen; die Belege hierfür sind jedoch widersprüchlich. Bei Patienten mit Porphyrie muss Antelepsin deshalb vorsichtig angewendet werden.

Risiken einer gleichzeitigen Anwendung mit Opioiden
Die gleichzeitige Anwendung von Clonazepam und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gemeinsame Verordnung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen oder verwandten Substanzen wie Clonazepam zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die keine geeigneten alternativen Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen. Wird die Entscheidung für eine gemeinsame Verordnung von Clonazepam und einem Opioid getroffen, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlungen in Abschnitt 4.2). Die Patienten sind engmaschig in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer Atemdepression und Sedierung zu überwachen. In dieser Hinsicht wird dringend empfohlen, die Patienten und deren Umfeld zu informieren, auf derartige Symptome zu achten (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol bzw. Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem
Antelepsin sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem eingenommen werden, da hierdurch die klinischen Wirkungen von Antelepsin möglicherweise verstärkt werden und es zu tiefer Sedierung sowie klinisch bedeutsamer respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte
Über Missbrauch von Clonazepam bei Abhängigkeit von mehreren Suchtmitteln wurde berichtet. Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte darf Antelepsin nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Antelepsin darf bei Patienten mit Schlafapnoe, chronischer Ateminsuffizienz, beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion und bei älteren oder geschwächten Patienten nur unter Vorsicht angewendet werden. In diesen Fällen sollte die Dosis grundsätzlich reduziert werden.

In höherem Lebensalter, bei vorbestehender Hirnschädigung oder vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder der Leber sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentralwirksamen Medikamenten oder Antikonvulsiva (Mittel gegen Krampfleiden) ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe 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.

Depressionen
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).

Suizidgedanken und suizidales Verhalten
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, 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 Clo-

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

Wie alle Arzneimittel dieser pharmakotherapeutischen Gruppe kann Antelepsin, abhängig von der Dosierung, Anwendung und individuellen Empfindlichkeit des Patienten, das Reaktionsvermögen und damit z. B. die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und das Verhalten im Straßenverkehr verändern (siehe Abschnitt 4.7).

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

Antikonvulsiva wie Antelepsin dürfen 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 Antelepsin erforderlich wird, muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Dabei ist eine Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika angezeigt.

Unerwünschte Wirkungen am Nervensystem und an der 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).

Amnesie
Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme 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 Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Psychische und „paradoxe" Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen" Reaktionen kommen (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Toleranzentwicklung
Im Laufe der Behandlung mit Clonazepam kann es zu einem gewissen Wirkungsverlust (Toleranzentwicklung) kommen; dabei können erneut Anfälle auftreten.

Medikamentenmissbrauch und Abhängigkeit
Die Anwendung von Benzodiazepinen wie Clonazepam 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-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen oder anderen schweren seelischen Erkrankungen in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

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

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome
Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen, vor allem, wenn diese in hoher Dosierung erfolgte. Entzugssymptome können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, extremen Angstzuständen, Spannungszuständen, Erregung, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit, Konzentrationsschwäche und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrtheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Hyperakusis, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Muskel- und Magen-Darm-Krämpfe, Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen oder epileptische Anfälle. In seltenen Fällen kann es zu einem Delirium und schweren Krampfzuständen kommen. Die Dauer ist unterschiedlich und reicht von wenigen Stunden bis zu einer Woche oder länger.

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

Beim Auftreten von Entzugserscheinungen ist ärztliche Betreuung des Patienten erforderlich. Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, sollte ein plötzliches Absetzen von Antelepsin 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).

Spezifische Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Literatur gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Benzodiazepinen das Auftreten einer Demenz bei älteren Menschen begünstigen kann.

Kinder und Jugendliche

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

Porphyrie

Clonazepam könnte einen porphyrogenen Effekt haben. Bei Patienten mit Porphyrie muss Antelepsin deshalb vorsichtig angewendet werden.

Sonstiger Bestandteil von Antelepsin

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

Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von Benzodiazepin-haltigen 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 Abhängigkeitspotential 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 Arzneistoffe 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 ausgestellt 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clonazepam kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Mitteln verabreicht werden. Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels soll das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sorgfältig überwacht werden, da Nebenwirkungen, wie z.B. Sedation und Apathie, häufiger auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen.

Opioide

Bei Anwendung von Hypnotika/Sedativa wie Benzodiazepinen und verwandten Substanzen wie Diazepam 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 sind zu beschränken (siehe Abschnitt 4.4.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Gleichzeitig verabreichte Leberenzyminduktoren wie z.B. Barbiturate, Hydantoine, und die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital,

Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat können die Metabolisierung von Clonazepam beschleunigen, und dadurch eine höhere Clearance sowie um bis zu 38 % niedrigere Plasmaspiegel von Clonazepam verursachen.

Clonazepam kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin und 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, welche am Metabolismus von Antelepsin beteiligt sind, wurden bisher nicht eindeutig identifiziert, jedoch gehört CYP3A4 dazu. CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) können den Metabolismus von Antelepsin 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 zur Ausbildung eines Petit-mal-Status führen.
Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Medikamenten, wie z.B. weitere Antikonvulsiva, Narkosemittel, Schlafmittel, Psychopharmaka, teils auch Schmerzmittel, kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkungen kommen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.
Patienten, die mit Antelepsin behandelt werden, sollten Alkohol meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Bei der Kombinationstherapie mit zentralwirksamen Medikamenten muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn eine Frau plant schwanger zu werden, sollte die Notwendigkeit einer antiepileptischen Therapie überdacht werden. Wenn die Behandlung mit Antiepileptika als unverzichtbar erachtet wird, sollten die im Folgenden beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden, um das potenzielle teratogene Risiko zu minimieren.

Schwangerschaft
Antelepsin darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.
Es ist zu beachten, dass eine Schwangerschaft an sich eine Verschlimmerung der Epilepsie hervorrufen kann.
Risiken, die mit der Epilepsie und mit Antiepileptika im Allgemeinen in Verbindung gebracht werden, basieren auf Erfahrungen behandelter Schwangerer.
Es konnte gezeigt werden, dass die Rate von Missbildungen bei Nachkommen von Müttern, die unter Epilepsie leiden und antiepileptisch behandelt werden, 2- bis 3-mal höher ist als die Rate (etwa 3 %), die von der Gesamtpopulation berichtet wird.
Die Missbildungen betreffen am häufigsten Lippen-Gaumen-Spalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte.
Eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antiepileptika ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden. Deshalb sollte, wenn möglich, eine Monotherapie durchgeführt werden.
Selten wurden Entwicklungsverzögerungen bei Kindern, die von Müttern geboren wurden, die an Epilepsie litten, beobachtet.
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, soziale Umweltfaktoren 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.
Trotz der möglichen Risiken sollte die Behandlung mit Antiepileptika 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 können, welche ernste Konsequenzen für beide, die Mutter und dem Ungeborenen, haben könnten.

Risiken, die mit Clonazepam in Verbindung gebracht werden
Falls einer Patientin im gebärfähigen Alter Clonazepam verschrieben 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. Clonazepam sollte während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation und, besonders im ersten Trimenon, in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis verordnet werden und auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika sollte nach Möglichkeit verzichtet werden.
Aufgrund der Daten präklinischer Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass Clonazepam kongenitale Missbildungen hervorrufen kann. Einige epidemiologische Studien ergaben Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten.
Es liegen Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung von pränatal exponierten Kindern nach Überdosierung oder Vergiftung mit Benzodiazepinen vor.

Risiken für Neugeborene
Die Neugeborenen von Frauen, die während der Schwangerschaft längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.
Wenn aus zwingenden Gründen Clonazepam in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verab-

reicht wird, sind Auswirkungen auf das Ungeborene wie unregelmäßiger Herzschlag bzw. auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

Stillzeit
Clonazepam geht in die Muttermilch über; nach wiederholter Gabe muss mit einer Akkumulation gerechnet werden. Daher sollte Clonazepam in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn Clonazepam in der Stillzeit zwingend indiziert ist, muss abgestillt werden.

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

Clonazepam kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch 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, die Bedienung von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung trifft in jedem Einzelfall der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Mit folgenden Nebenwirkungen ist häufig zu rechnen:
Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, verminderter Muskeltonus, Schwindel, Benommenheit, Ataxie. Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion. Sie können auch durch eine langsame Steigerung der Dosis zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: anaphylaktischer Schock
Nicht bekannt: allergische Reaktionen

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Libidoverlust
Nicht bekannt: Emotionale Störungen und Stimmungsschwankungen, Desorientierung, Unruhe, Verwirrtheit
Durch Clonazepam können Depressionen ausgelöst werden, die jedoch auch mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehen können.

Die folgenden „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet:
Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Wut, Albträume und lebhafte Träume, Halluzinationen, Psychosen, Hyperkinese, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen.
In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen und bei älteren Menschen häufiger auf, als bei Erwachsenen.

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

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Ataxie (siehe Abschnitt 4.4), verminderter Muskeltonus, Schwindel, verlängerte Reaktionszeit, Somnolenz, Benommenheit und Nystagmus
Gelegentlich: Kopfschmerzen
Sehr selten: generalisierte Anfälle
Nicht bekannt: Konzentrationsstörungen, anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen, die mit unangemessenem Verhalten verbunden sein können (siehe Abschnitt 4.4)
Reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie), Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie) sowie Nystagmus (siehe Abschnitt 4.4)
In der Literatur gibt es Hinweise, dass die Einnahme von Benzodiazepinen das Auftreten einer Demenz bei älteren Menschen begünstigen kann.
Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen
Nicht bekannt: reversible Sehstörungen (Diplopie) (siehe Abschnitt 4.4)

Herzerkrankungen
Nicht bekannt: Herzversagen einschließlich Herzstillstand

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Gelegentlich: Kehlkopfödem und Brustschmerzen
Sehr selten: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt: Es gibt Hinweise in der Literatur, dass die Einnahme von Benzodiazepinen das Risiko einer Pneumonie erhöhen kann.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Gelegentlich: Übelkeit und epigastrische Beschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Gelegentlich: Angioödem, Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, vorübergehender Haarausfall und Pigmentverschiebung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelschwäche (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Impotenz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit) (siehe Abschnitt 4.4)

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Nicht bekannt: Bei Patienten unter Benzodiazepin-Behandlung wurde über Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

Kinder und Jugendliche:

Endokrine Erkrankungen
Sehr selten: rückbildungsfähige vorzeitige Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei Kindern (inkomplette Pubertas praecox)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:
Clonazepam kann bei Säuglingen und Kleinkindern zu vermehrtem Speichelfluss und zu Bronchialhypersekretion führen, weshalb auf die Freihaltung der Atemwege geachtet werden muss (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

Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel

a) Symptome einer Überdosierung

Die Symptome einer Überdosierung oder Intoxikation sind in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und individueller Reaktion sehr unterschiedlich ausgeprägt. Benzodiazepine verursachen häufig Müdigkeit, Benommenheit, Ataxie, Somnolenz, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Antelepsin nimmt bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels nur sehr selten einen letalen Verlauf, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie zu Sopor und Koma führen. Falls Koma

auftritt, dauert dieses in der Regel nur wenige Stunden an; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein.

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.

b) Maßnahmen bei Überdosierung
Die Vitalparameter wie Atmung, Pulsfrequenz und Blutdruck des Patienten sind zu überwachen und i.v. Flüssigkeitsersatz sowie allgemeine unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten und die Vorbereitung von Notfallmaßnahmen für eventuell eintretende Atemwegsobstruktionen sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden. Hypotension kann mit Sympathomimetika behandelt werden.

Nach Einnahme einer Überdosis Antelepsin ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, wie z. B. die Gabe von Aktivkohle, innerhalb der ersten 1 – 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 Benzodiazepinantagonisten Flumazenil ist nicht angezeigt bei Patienten mit Epilepsie, die Benzodiazepine zur Behandlung erhalten. Die Antagonisierung der Benzodiazepin-Wirkung kann bei solchen Patienten zur Auslösung von Konvulsionen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Benzodiazepin-Derivate
ATC-Code: N03AE01

Clonazepam besitzt wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafanstoßende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die antikonvulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungsqualitäten. Der Wirkungsmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ- Aminobuttersäure) beteiligt ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach Einnahme von Antelepsin Tabletten wird Clonazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration von Clonazepam wird durchschnittlich nach 2 bis 3 Stunden erreicht.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Clonazepam beträgt circa 90 %, wobei es zu großen Unterschieden zwischen den einzelnen Individuen kommt.
Nach mehrfacher Einnahme von 2 mg Clonazepam dreimal täglich betragen die Steady-State-Plasmakonzentrationen vor Einnahme einer Dosis durchschnittlich 55 ng/ml. Es besteht eine lineare Plasmakonzentration-Dosis-Beziehung. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen von Clonazepam liegen im Bereich von 20 bis 70 ng/ml.
Schwere toxische Auswirkungen, einschließlich einer erhöhten Frequenz von Anfällen, traten bei den meisten Patienten bei Steady-State-Plasmakonzentrationen von über 100 ng/ml auf.

Verteilung
Die Verteilungshalbwertszeit von Clonazepam beträgt im Mittel 1,7 Stunden.
Der Steady state wird nach 4 bis 6 Tagen erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 83 bis 87%.

Biotransformation
Als Hauptmetaboliten entstehen das 7-Amino-Derivat, das 7-Acetamino-Derivat und geringe Mengen des 3-Hydroxy-Derivates, wobei diese Metaboliten keine klinisch relevante pharmakologische Aktivität zeigen. Von der oral applizierten Dosis werden ca. 50 % - 70 % als Metaboliten über den Urin und 10 % - 30 % über die Fäzes ausgeschieden.

Eliminierung
Die Eliminationshalbwertszeit für Clonazepam beträgt 30 bis 40 Stunden. Die Clearance liegt geschlechtsunabhängig bei ca. 55 ml/min, aber die gewichtsnormierten Werte nahmen mit zunehmendem Körpergewicht ab.

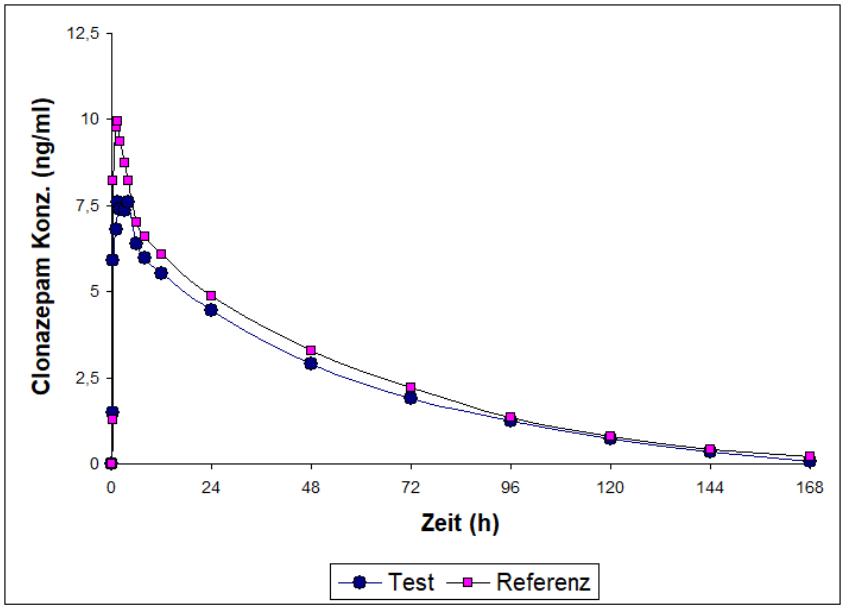
Eine im Jahr 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 18 männlichen Probanden im Alter von 24 bis 42 Jahren ergab nach Verabreichung einer Einzelgabe von 4 Tabletten Antelepsin 0,5 mg im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

Antelepsin 0,5 mg

	Antelepsin 0,5 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration C_{max} [ng/ml]	8,85 ± 2,03	11,1 ± 2,48

Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	2,06 ± 1,30	1,47 ± 0,71
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0-\infty}$ [ngxh/ml]	390 ± 71,6	433 ± 62,0

Angabe der Werte als Mittelwerte und Standardabweichung



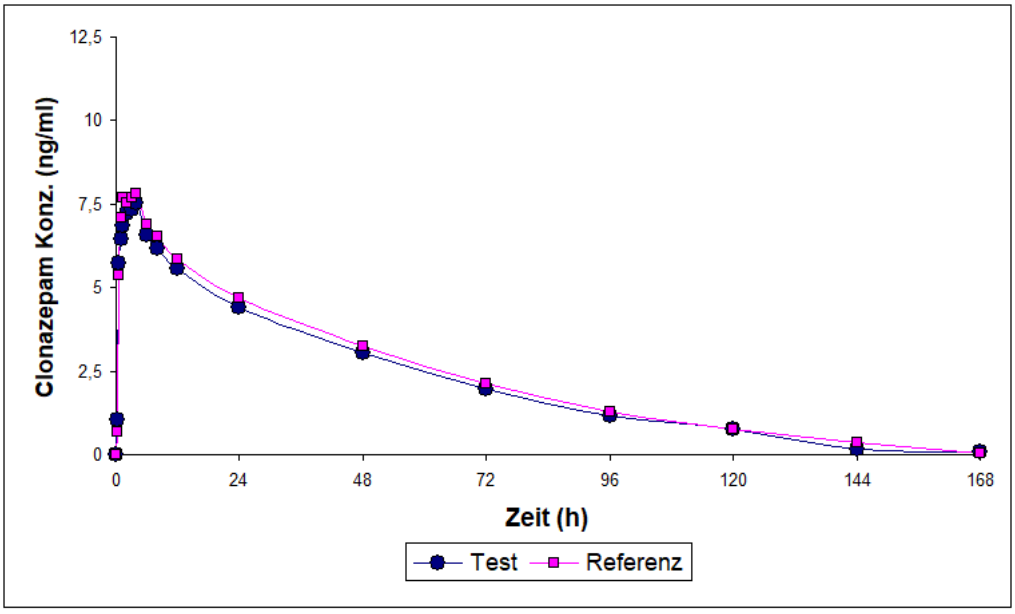
Die Kurven zeigen die mittleren Clonazepam-Plasmakonzentrationen von 18 gesunden Probanden nach Einnahme von 4 Tabletten Antelepsin 0,5 mg bzw. 4 Tabletten eines Referenzpräparates mit 0,5 mg Clonazepam unter standardisierten Ernährungsbedingungen.

Antelepsin 2 mg

Eine im Jahr 1998 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 18 männlichen Probanden im Alter von 21 bis 38 Jahren ergab nach Verabreichung einer Einzelgabe von 1 Tablette Antelepsin 2 mg im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

	Antelepsin2 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration C_{max} [ng/ml]	8,94 ± 1,62	9,36 ± 2,15
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} [h]	2,24 ± 1,51	2,23 ± 1,37
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve $AUC_{0-\infty}$ [ngxh/ml]	388 ± 79,8	413 ± 87,2

Angabe der Werte als Mittelwerte und Standardabweichung



Die Kurven zeigen die mittleren Clonazepam-Plasmakonzentrationen von 18 gesunden Probanden nach Einnahme von 1 Tablette Antelepsin 2 mg bzw. 1 Tablette eines Referenzpräparates mit 2 mg Clonazepam unter standardisierten Ernährungsbedingungen.

Unter den gewählten Bedingungen konnte Bioäquivalenz von Antelepsin 0,5 mg und Antelepsin 2 mg zum Referenzpräparat in Bezug auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption nachgewiesen werden.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Patienten mit 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.
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.
Eine ketogene Ernährung hat bei Kindern und Jugendlichen keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Clonazepam.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden nach hohen Dosen Leberenzymerhöhung, Lebergewichtserhöhung und Fetteinlagerung in der Leber beobachtet.

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Clonazepam.

Kanzerogenität
Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potential von Clonazepam liegen nicht vor. 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

In Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben sich Anhaltspunkte für teratogene Effekte bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten und Kaninchen. Die Gabe von Clonazepam in der Spätträchtigkeit führte bei Ratten zu einer langdauernden Suppression der zellulären Immunantwort der Nachkommen. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von benzodiazepinexponierten Muttertieren.

Teratogenität
Bei Mäusen oder Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Clonazepam in Dosierungen von bis zu 20 bzw. 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

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Antelepsin 0,5 mg zusätzlich Eisenoxid rot (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

50, 100 oder 200 Tabletten abgepackt in Polypropylen/Alu-Blisterpackungen
Klinikpackung 500 (10x50) 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

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Antelepsin 0,5 mg: 45191.00.00
Antelepsin 2 mg: 45191.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Antelepsin 0,5 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2008

Antelepsin 2 mg:
Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Juli 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Mat-Nr. 231010-10