

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Clonazepam-neuraxpharm 2,5 mg/ml
Tropfen zum Einnehmen, Lösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml (25 Tropfen) Lösung enthält 2,5 mg
Clonazepam.

1 Tropfen enthält 0,1 mg Clonazepam.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN
4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Vor der Ergänzung einer bestehenden Antikonvulsivum-Therapie mit Clonazepam-neuraxpharm sollte berücksichtigt werden, dass die Anwendung mehrerer Antikonvulsiva zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen kann.

Dosierung
Initialtherapie:

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

Initialtherapie		
	Dosis	Tropfen (1 ml = 25 Tr.) 1 Tr. = 0,1 mg
Säuglinge (0 - 1 Jahr)	0,2 mg / Tag	zweimal täglich 1 Tropfen
Kinder (1 - 5 Jahre)	0,4 mg / Tag	zweimal täglich 2 Tropfen
Kinder (5 - 12 Jahre)	0,6 mg / Tag	zweimal täglich 3 Tropfen
Jugendliche (13 - 18 Jahre)	1,0 mg / Tag	zweimal täglich 5 Tropfen
Erwachsene	1,0 mg / Tag	zweimal täglich 5 Tropfen

Anschließend wird die Dosierung im Laufe von 2 bis 4 Behandlungswochen schrittweise bis zur Erreichung 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.

Tagesdosen in der Erhaltungstherapie		
	Dosis in mg	Tropfen (1 ml = 25 Tr.) 1 Tr. = 0,1 mg
Säuglinge (0 - 1 Jahr)	0,5 - 1,0 mg	5 bis 10
Kinder (1 - 5 Jahre)	1,5 - 3,0 mg	15 bis 30
Kinder (5 - 12 Jahre)	3,0 - 6,0 mg	30 bis 60
Jugendliche (13 - 18 Jahre)	4,0 - 8,0 mg	40 bis 80
Erwachsene	4,0 - 8,0 mg	40 bis 80

Die Tagesdosen sind auf 3 bis 4 Einzeldosen über den Tag zu verteilen; sie dürfen, falls erforderlich, überschritten werden.

Die Dosierung von Clonazepam-neuraxpharm muss individuell angepasst werden und ist abhängig vom Alter des Patienten, der klinischen Reaktion und der Verträglichkeit.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten:

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

Nierenfunktionsstörungen:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht, aber auf der Basis pharmakokinetischer Überlegungen ist bei 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 niedrigste mögliche Dosis erhalten.

Art und Dauer der Anwendung

Tropfen mit Flüssigkeit einnehmen.

Wie für alle antiepileptischen Arzneimittel gilt auch für Clonazepam-neuraxpharm, dass die Einnahme nicht plötzlich unterbrochen werden darf, sondern dass die Dosierung schrittweise reduziert werden muss (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

Clonazepam-neuraxpharm darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegen Clonazepam, Benzodiazepine oder einen

der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- bekannter Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit.
- Koma.
- schwerer Ateminsuffizienz.
- schwerer Leberinsuffizienz, da Benzodiazepine eine hepatische Enzephalopathie auslösen können.

**4.4 Besondere Warnhinweise und
Vorsichtsmaßnahmen für die
Anwendung**

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

Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Clonazepam behandelt werden. Benzodiazepine können bei schwerer Leberfunktionsstörung ursächlich daran beteiligt sein, dass hepatische Enzephalopathie-Episoden auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist bei der Verabreichung von Clonazepam-neuraxpharm besondere Vorsicht geboten, und sie sollten daher die niedrigste mögliche Dosis erhalten.

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 einer Depression und/oder Suizidversuchen in der Anamnese müssen sehr engmaschig überwacht werden.

Myasthenia gravis

Wie bei jeder Substanz mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften muss auch bei Verabreichung von Clonazepam-neuraxpharm an Patienten mit Myasthenia gravis mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

**Risiken durch eine gleichzeitige
Anwendung mit Opioiden**

Die gleichzeitige Anwendung von Clonazepam-neuraxpharm und Opioiden kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Clonazepam-neuraxpharm zusammen mit Opioiden nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Clonazepam-neuraxpharm zusammen mit Opioiden für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden, und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein (siehe auch allgemeine Dosierungsempfehlung in

Abschnitt 4.2). Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und deren Bezugspersonen (falls zutreffend) über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol bzw. 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-neuraxpharm möglicherweise verstärkt werden und es zu tiefer Sedierung bis hin zum Koma oder Tod, sowie klinisch bedeutsamer respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression kommen kann (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9).

Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte

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

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

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass es bei der Anwendung von Benzodiazepinen zu sogenannten „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Erregbarkeit, 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 diesem Präparat 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 Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Clonazepam-neuraxpharm darf bei Patienten mit 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.

Schlafapnoe

Der Einsatz von Benzodiazepinen wird aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Atemdepression bei Schlafapnoe nicht empfohlen. Schlafapnoe scheint bei Patienten mit Epilepsie häufiger aufzutreten und der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe, dem Auftreten von Absencen und postiktaler Hypoxie muss in Zusammenhang mit einer Benzodiazepin-induzierten Sedation und Atemdepression gesetzt 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 Erkrankung der Atmungsorgane (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentralwirksamen Medikamenten oder Antikonvulsiva (Mittel gegen Krampfleiden) ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch unter 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 Dosierung von Clonazepam muss sorgfältig an die individuellen Bedürfnisse der Patienten, die eine Behandlung mit zentral aktiven Arzneimitteln oder Antikonvulsiva (Antiepileptika) erhalten, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

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).

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 nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und 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.

Fähigkeit zum Fahren und Führen von Maschinen

Wie alle Arzneimittel dieser pharmakotherapeutischen Gruppe kann Clonazepam, 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 Clonazepam-neuraxpharm jede Dosiserhöhung oder jede Veränderung des Einnahmezeitpunktes die Reaktionsfähigkeit abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten verändern kann.

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).

Medikamentenmissbrauch 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-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit 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).

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 Zittern, Schwitzen, Agitation, Schlafstörungen und Angst, Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extremen Angstzuständen, Spannungszuständen, 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).

Säuglinge und Kinder (1 - 5 Jahre)

Clonazepam kann bei Säuglingen und Kleinkindern (1 - 5 Jahre) zu vermehrtem Speichelfluss und zu Bronchialhypersekretion führen, weshalb auf die Freihaltung der Atemwege geachtet werden muss (siehe Abschnitt 4.8).

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

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 diesen anderen Arzneimitteln ist gering.

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 Arzneimittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

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

Clonazepam-neuraxpharm kann die Konzentration von Phenytoin beeinflussen. Aufgrund der bidirektionalen Natur der Clonazepam-Phenytoin-Indikationen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam-neuraxpharm, in Abhängigkeit von der Dosis und von individuellen Patientenfaktoren, unveränderte, erhöhte oder erniedrigte Phenytoin-Spiegel festgestellt. Clonazepam kann die Plasmakonzentration von Primidon verändern (im Allgemeinen werden diese erhöht).

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

Clonazepam selbst bewirkt keine Induktion seiner metabolisierenden Enzyme. Die Enzyme, welche am Metabolismus von Clonazepam-neuraxpharm beteiligt sind, wurden bisher nicht eindeutig identifiziert, jedoch gehört CYP3A4 dazu. CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) können den Metabolismus von Clonazepam-neuraxpharm 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-neuraxpharm mit Valproinsäure kann gelegentlich zu der Ausbildung eines Petit-mal-Status führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Clonazepam-neuraxpharm mit Arzneimitteln mit zentraldämpfender Wirkung sowie mit Alkohol kann es zu vertiefter Sedierung sowie kardio-respiratorischer Depression kommen.

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

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

Opioide

Die gleichzeitige Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepinen oder verwandten Arzneimitteln wie Clonazepam-neuraxpharm mit Opioiden erhöht das Risiko für Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosierung und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Aufgrund der Daten präklinischer 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.

Falls Clonazepam-neuraxpharm einer Patientin im gebärfähigen Alter 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.

Falls eine Behandlung mit Clonazepam-neuraxpharm unverzichtbar ist, sollte in der Schwangerschaft, 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 Schwangerschaft 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 verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Ungeborene wie unregelmäßiger Herzschlag bzw. auf das Neugeborene wie leichte Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (*Floppy-Infant-Syndrom*) zu erwarten. Bei Benzodiazepinen wurde gelegentlich über Entzugssymptome bei Neugeborenen berichtet.

Stillzeit

Clonazepam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Clonazepam-neuraxpharm in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn Clonazepam-neuraxpharm in der Stillzeit 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 (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100, < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 100)

Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen und sehr seltene Fälle von Anaphylaxie.

Psychiatrische Erkrankungen

Emotionale Störungen und Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit und Desorientierung.

Bei mit Clonazepam-neuraxpharm behandelten Patienten können Depressionen auftreten, die jedoch auch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen können.

Die folgenden „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet:

Unruhe, Erregung, Reizbarkeit, Aggression, Nervosität, Feindseligkeit, Angst, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, abnormale 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.

Selten können Veränderungen in Bezug auf die Libido auftreten.

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 können Konzentrationsstörungen, Somnolenz, verlängerte Reaktionszeit, verminderter Muskeltonus, Schwindel und Ataxie auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten wurden Kopfschmerzen berichtet. Sehr selten wurden generalisierte Anfälle beobachtet.

Reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie), Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie) sowie Nystagmus (siehe Abschnitt 4.4).

Anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen, die mit unangemessenem Verhalten verbunden sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen

Reversible Sehstörungen (Diplopie) (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig Nystagmus.

Herzkrankungen

Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit und epigastrische Beschwerden wurden selten berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten kommt es zu Urtikaria, Pruritus, Rash, vorübergehendem Haarausfall und Pigmentveränderung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig kann Muskelschwäche auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten kommt es zu Harninkontinenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten kann eine erektile Dysfunktion auftreten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig kann Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen

Selten kann eine Thrombozytopenie auftreten.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Bei Patienten unter Benzodiazepin-Behandlung wurde ein erhöhtes Risiko für Stürze und Frakturen beobachtet. Das Risiko ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

Kinder und Jugendliche

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).

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, jedem 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-neuraxpharm 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, ausgedehnter 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-neuraxpharm ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen wie z. B. die Gabe von Aktivkohle innerhalb der ersten 1 - 2 Stunden zu verhindern. Bei schlaftrigen 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

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.

Clonazepam besitzt wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafanstoßende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die antikon-

vulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungsqualitäten.

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 zusätzliche 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 Absenzen (Petit mal), der langsamen Spitze-Welle, der generalisierten Spitze-Welle, Spitzen mit temporaler und anderer Lokalisation sowie unregelmäßiger 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 wird Clonazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Clonazepam werden nach 1 - 4 Stunden erreicht. Die Resorptions-Halbwertszeit beträgt etwa 25 Minuten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Clonazepam beträgt 90 %, wobei es zu großen Unterschieden zwischen den einzelnen Individuen kommt. Tabletten und orale Lösung sind hinsichtlich des Ausmaßes der Clonazepam-Resorption bioäquivalent, die maximale Plasmakonzentration ist jedoch bei den Tabletten etwas niedriger und wird etwas später erreicht als bei der oralen Lösung.

Die Plasmakonzentrationen von Clonazepam im Steady-state bei einmal täglicher Doseinnahme sind dreimal höher als diejenigen nach einer Einzeldosis. Die vorausbestimmten Akkumulations-Quotienten 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 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

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

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

Biotransformation

Clonazepam wird durch Reduktion zu 7-Amino-Clonazepam und durch N-Acetylierung zu 7-Acetamino-Clonazepam weitgehend 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 - 70 % einer Clonazepam-Dosis werden als Metaboliten über den Urin und 10 - 30 % werden über die Fäzes ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Clonazepam beträgt üblicherweise weniger als 2 % der verabreichten Dosis. Die Metaboliten liegen in freier sowie konjugierter Form (als Glucuronide und Sulfate) im Urin vor.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 30 - 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 speziellen Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz:

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung:

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

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.

Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik von Clonazepam im Alter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche:

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

Bei Neugeborenen führen Dosierungen von 0,10 mg/kg am Ende einer kurzen Infusion zu Konzentrationen von 28 - 117 Nanogramm/ml. Diese fallen nach 30 Minuten auf 18 - 60 Nanogramm/ml ab. Die Dosis wurde ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Die Clearancewerte von Neugeborenen sind abhängig vom jewei-

ligen Alter nach der Geburt. Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen liegt in der gleichen Größenordnung wie die von Erwachsenen.

Bei Kindern wurden Clearancewerte von $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (Alter 2 - 18 Jahre) und $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (Alter 7 - 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 Dosierungen 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 Dosierungen von bis zu 20 bzw. 40 mg/kg/Tag während der Organbildung keine unerwünschten maternalen oder embryofetalen 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

Pfirsich-Aroma
Saccharin-Natrium
Essigsäure 99 %
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Die Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche beträgt 3 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche (Glasart III Ph. Eur.) mit Verschluss mit Tropfer aus Polyethylen
Packungen mit 10 ml und 50 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung
Klinikpackung mit 200 ml (4 x 50 ml) Tropfen zum Einnehmen, Lösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

84842.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

21.12.2011 / 06.01.2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig