

**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**

- Zur Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen.
- Zur Behandlung von Epilepsien - besonders fokalen Anfällen - des Erwachsenen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

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.

Ältere Patienten:

Da ältere Patienten besonders empfindlich auf die Wirkung zentraldämpfender Arzneimittel reagieren und unter Nebenwirkungen wie Verwirrtheit leiden können, sollte zu Beginn der Therapie vorsichtig dosiert werden.

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 4.8).

**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 Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit.
- Myasthenia gravis.
- Koma.
- schwerer Ateminsuffizienz.
- schwerer Leberinsuffizienz.

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

Clonazepam-neuraxpharm darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- spinalen oder zerebellaren Ataxien.
- akuter Vergiftung mit Alkohol oder Arzneimitteln.
- schweren Leberschäden (z. B. Leberzirrhose).

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

*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 sowie klinisch bedeutsamer respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

*Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte*

Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte darf Clonazepam-neuraxpharm nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Clonazepam-neuraxpharm 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.

Bei 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 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.

*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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

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.

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.

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 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).

#### **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 Arzneimittel beendet werden.

#### **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.

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 und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Hyperakusis, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Clonazepam-neuraxpharm kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln angewendet 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 Arzneimittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

Gleichzeitig angewendete Leberenzyminduktoren wie Barbiturate, Hydantoine und die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproat können den Abbau von Clonazepam beschleunigen und dadurch eine höhere Clearance sowie 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 selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin und Fluoxetin 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-neuraxpharm mit Arzneimitteln mit zentraldämpfender Wirkung sowie mit Alkohol kann es zu vertiefter Sedierung sowie zu verstärkter Wirkung auf die Atmung und das Herz-Kreislaufsystem 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.

#### **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.

#### 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 Abschnitt 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

Konzentrationsstörungen, Unruhe, Verwirrtheit und Desorientierung.

Bei mit Clonazepam-neuraxpharm behandelten Patienten können Depressionen auftreten, die jedoch auch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen können (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden paradoxen Reaktionen wurden beobachtet:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume (siehe Abschnitt 4.4).

Selten kann ein Verlust der Libido auftreten. Clonazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Abhängigkeit). Bei Beenden der Therapie mit Clonazepam können Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig können Somnolenz, verlängerte Reaktionszeit, verminderter Muskeltonus, Schwindel und Ataxie auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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 erektiler 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,

jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und  
Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://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. 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 Benzodiazepinwirkung 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 wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafanstoßende, anxiolytische, muskelrelaxierende und anti-

konvulsive Eigenschaften. Die antikonvulsive 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 ( $\gamma$ -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 die Spitze-Wellen-Entladung bei Absencen (Petit mal), die langsame Spitze-Welle, die generalisierte Spitze-Welle, 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 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 %. 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.

##### *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 weit-

gehend abgebaut. Darüber hinaus erfolgt Hydroxylierung an der C-3-Position. Unter Beteiligung von hepatischem Cytochrom P450 3A4 erfolgt Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven 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 die Clearance 55 ml/min.

##### *Pharmakokinetik bei speziellen Patientengruppen*

###### Patienten mit Nierenversagen:

Die Pharmakokinetik von Clonazepam bleibt durch eine Nierenerkrankung unbeeinträchtigt.

###### Patienten mit Leberversagen:

Der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam wurde nicht untersucht.

###### Ältere Patienten:

Die Pharmakokinetik von Clonazepam im Alter wurde nicht untersucht.

#### 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 gleich-

bleibende 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 %  
Gereinigtes Wasser  
Propylenglycol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
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

## **10. STAND DER INFORMATION**

07/2015

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig