Rivotril “Roche” 2 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 2 mg Clonazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 121,5 mg wasserfreie Laktose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis leicht gelbliche, runde Tabletten mit Kreuzbruchrille und der Prägung ROCHE·2 auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesonders Petit-mal-Epilepsien, Lennox-Syndrom, myoklonische Anfälle, therapieresistente Absencen, Adjuvans bei BNS-Krämpfen, primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle.

Clonazepam kann auch bei Epilepsien des Erwachsenen und bei fokalen Anfällen mit komplexer Symptomatik Anwendung finden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung muss in jedem einzelnen Fall der klinischen Reaktion, der Verträglichkeit und dem Alter des Patienten angepasst werden.

In der Regel wird bei neuen, nicht therapieresistenten Fällen mit Clonazepam in niedriger Dosierung als Monotherapie begonnen.

Die Wirkung einer Einzeldosis tritt nach 30 – 60 Minuten ein und hält bei Kindern 6 – 8 Stunden und bei Erwachsenen 8 – 12 Stunden an.

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen bei Behandlungsbeginn ist es von besonderer Wichtigkeit, die tägliche Dosis schrittweise bis zur Erreichung der für den Patienten notwendigen Erhaltungsdosis zu erhöhen. Die tägliche Erhaltungsdosis soll im Laufe von 1 – 3 Behandlungswochen erreicht werden.

Kinder und Jugendliche

- ***Säuglinge und Kinder bis zu 10 Jahren oder bis zu 30 kg Körpergewicht:***
  Initialdosis: täglich 0,01 – 0,03 mg pro kg in 2 – 3 Einzelgaben. Die Dosis sollte um nicht mehr als 0,25 bis 0,5 mg jeden dritten Tag gesteigert werden, bis entweder eine Erhaltungsdosis von 0,05 – 0,1 mg/kg erreicht ist oder die Anfälle beherrscht sind bzw. unerwünschte Wirkungen eine Dosissteigerung nicht mehr zulassen.
- ***Kinder zwischen dem 10. und vollendetem 17. Lebensjahr oder über 30 kg Körpergewicht:***
  Initialdosis: täglich 1 – 1,5 mg in 2 – 3 Einzelgaben. Diese Dosis kann jeden dritten Tag um nicht mehr als 0,25 bis 0,5 mg gesteigert werden, bis entweder eine Erhaltungsdosis von etwa 2 – 3 mg erreicht ist oder die Anfälle beherrscht sind bzw. unerwünschte Wirkungen eine Dosissteigerung nicht mehr zulassen.

Erwachsene:

Die Initialdosis sollte 1,5 mg täglich - aufgeteilt auf 3 Einzelgaben - nicht überschreiten. Die Dosis sollte um nicht mehr als 0,25 – 0,5 mg jeden dritten Tag gesteigert werden, bis entweder eine Erhaltungsdosis von etwa 3 – 6 mg erreicht ist oder die Anfälle beherrscht sind bzw. unerwünschte Wirkungen eine Dosissteigerung nicht mehr zulassen.

Falls erforderlich, dürfen die Erhaltungsdosen überschritten werden.

Die maximale therapeutische Tagesdosis beträgt für

– Erwachsene 20 mg,
– Kinder 0,2 mg pro kg Körpergewicht.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Kombinationsbehandlung

Clonazepam kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln verabreicht werden. In diesem Falle muss die Dosierung jedes einzelnen Präparates angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen. Bei Einsatz von Clonazepam als Zusatzmedikation zu einer bestehenden antikonvulsiven Therapie muss bedacht werden, dass es zu einer Erhöhung der Nebenwirkungsrate kommen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Ältere oder körperlich geschwächte Patienten sowie Patienten mit organischen Hirnschäden

Bei diesen Patienten ist, v.a. in der Phase der Dosiseinstellung, entsprechend vorsichtig zu dosieren.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die den Einfluss einer Nierenerkran-

kung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam zeigen (siehe Abschnitt 4.4). Eine entsprechend vorsichtige Dosierung wird empfohlen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde nicht untersucht. Es stehen keine Daten zur Verfügung, die den Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam zeigen (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Eine entsprechend vorsichtige Dosierung sowie eine Kontrolle der Leberfunktionsparameter wird empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Tagesdosis in einer Einzelgabe am Abend eingenommen werden. Wenn mehrere Einnahmen erforderlich sind, soll die höchste Dosis am Abend eingenommen werden.

Rivotril 2 mg - Tabletten lassen sich in gleiche Hälften oder Viertel teilen, wodurch das Aufteilen in gleiche Dosen und die Anwendung in niedrigerer Dosierung erleichtert wird.

Wie für alle antiepileptischen Mittel gilt auch für Clonazepam, dass seine Verabreichung nicht plötzlich unterbrochen werden darf, sondern dass die Dosierung schrittweise abgebaut werden muss (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile
- Schock, Koma, Alkoholvergiftung oder Vergiftung mit anderen Antiepileptika, Schlaf- und Schmerzmitteln, Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium;
- Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit;
- schwere respiratorische Insuffizienz;
- schwere Leberinsuffizienz;
- Myasthenia gravis.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei

- vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z.B. chronisch pulmonale Insuffizienz);
- bekannter kardiorespiratorischer Insuffizienz, da Sedativa wie Clonazepam eine bestehende Atemdepression verstärken können; umgekehrt kann sich der beruhigende Effekt bei gewissen Patienten günstig auswirken, indem er die zum Atmen erforderliche Anstrengung einschränkt;
- gestörter Leberfunktion, Leberzirrhose;
- gestörter Nierenfunktion;
- spinaler oder zerebellarer Ataxie;
- Schlafapnoe;
- geriatrischen Patienten oder Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand;
- Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuch.
- Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch,
  - Im Falle einer akuten Alkohol- oder Arzneimittelintoxikation
  - Größte Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit der Anamnese eines Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauches (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Schlafapnoe, mit chronisch pulmonaler Insuffizienz, mit gestörter Leber- oder Nierenfunktion, bei geriatrischen Patienten oder Patienten in stark reduziertem Allgemeinzustand ist die Dosis generell zu reduzieren.

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

Bei Patienten mit bestehenden Erkrankungen des Respirationssystems (z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) oder der Leber sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Antikonvulsiva (Antiepileptika) hat die Dosiseinstellung den individuellen Ansprüchen entsprechend vorsichtig zu erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Effekte auf das Respirationssystem könnten durch eine bereits bestehende Atemwegsobstruktion, Gehirnschädigung oder die Einnahme von anderen Arzneimitteln mit atemdepressiver Wirkung verstärkt werden. In der Regel können diese Effekte durch sorgfältige Anpassung der Dosis an individuelle Ansprüche vermieden werden.

Clonazepam kann ähnlich wie alle Arzneimittel dieser Art das Reaktionsvermögen des Patienten abhängig von der Dosierung, der Anwendung und individueller Disposition beeinträchtigen (z.B. Verkehrstüchtigkeit, Verhalten im Straßenverkehr) (siehe Abschnitt 4.7).

In der Regel ist es Epileptikern nicht erlaubt ein Fahrzeug zu lenken. Selbst bei angemessener Einstellung der Rivotril-Therapie kann jede Erhöhung der Dosis oder Veränderung des Einnahme-

zeitpunkts abhängig von der individuellen Disposition das Reaktionsvermögen des Patienten verändern.
Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Reizbarkeit, Aggressivität, Wahnideen, Zornanfälle, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangepasstes Verhalten und andere unerwünschte Wirkungen auf das Verhalten sind unter Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-ähnlichen Substanzen beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten solcher Symptome sollte Clonazepam abgesetzt werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern und älteren Patienten größer.
Sehr selten kann es unter Clonazepam zu einer Auslösung oder Vermehrung vorbestehender generalisierter Anfälle kommen. In solchen Fällen ist eine Kombination mit anderen Antiepileptika angezeigt.
Die auf die sedative und muskelrelaxierende Wirkung von Clonazepam zurückzuführenden Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlangsamte Reaktionen, Schwindelgefühl, Atemdepression, gelegentliche Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Ataxie und Dysarthrie sind vorübergehend und verschwinden im Laufe der Behandlung im Allgemeinen spontan. Sie treten meist zu Behandlungsbeginn auf und können reduziert oder verhindert werden, wenn die Dosis besonders langsam gesteigert wird (siehe Abschnitt 4.8).

Suizidversuch und Depression

Bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, wurde vom Auftreten von Suizidgedanken bzw. von suizidalem Verhalten berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte zudem ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Da der Mechanismus für diese Nebenwirkung nicht aufgeklärt ist, kann aufgrund der aktuellen Daten ein durch Clonazepam ausgelöstes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sind Patienten auf Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten zu überwachen und eine geeignete Behandlung ist in Erwägung zu ziehen. Patienten bzw. deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, sich bei Anzeichen von suizidalem Verhalten bzw. beim Auftreten von Suizidgedanken ärztlichen Rat einzuholen. Patienten mit der Anamnese einer Depression und/oder Suizidversuchen sind genau zu beobachten.

Gleichzeitige Einnahme mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln

Die gleichzeitige Einnahme von Clonazepam mit Alkohol und/oder zentral dämpfenden Arzneimitteln ist zu vermeiden, da sich dadurch die Wirkung von Clonazepam potenzieren kann. Dies kann sich äußern in Erscheinungen wie starker Sedierung und klinisch relevanter respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression (siehe Abschnitt 4.5).

Porphyrie

Clonazepam ist wahrscheinlich nicht porphyrogen, die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig. Bei Patienten mit Porphyrie ist Clonazepam nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Gewöhnungseffekte

Der Gebrauch von Benzodiazepinen kann zu physischer und psychischer Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko steigt mit länger dauernder Anwendung und/oder Dosissteigerung und bei Alkohol- oder Arzneimittelmissbrauch in der Anamnese.
Clonazepam darf bei Patienten mit Alkohol- und Drogenmissbrauch in der Anamnese nur unter äußerster Vorsicht angewendet werden.
Vor allem länger andauernde Anwendung und/oder hohe Dosierung kann zu reversiblen Beschwerden wie Dysarthrie, Koordinations- und Gangstörungen, Ataxie, Nystagmus und Diplopie führen.
Darüber hinaus kann es auch unter therapeutischen Dosen zum Auftreten einer anterograden Amnesie kommen; das Risiko nimmt mit steigender Dosierung zu. Die amnestischen Effekte können mit unangepasstem Verhalten einhergehen.
Bei länger andauernder Anwendung kann es bei bestimmten Formen der Epilepsie zu einer erhöhten Frequenz von Anfällen kommen.

Absetzen einer Behandlung

Ein abruptes Absetzen einer Behandlung mit Antikonvulsiva, einschließlich Clonazepam, darf bei Epilepsie-Patienten nicht erfolgen, da sonst ein Status epilepticus ausgelöst werden kann. Wenn eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen der Therapie erforderlich ist, hat dies schrittweise zu erfolgen. In diesen Fällen ist eine Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika angezeigt.
Den Patienten ist mitzuteilen, dass bei abruptem Absetzen vor allem hoher Dosen - auch nach nur kurzer Behandlung - Entzugserscheinungen provoziert werden können. Diese können umfassen: Kopf- und Muskelschmerzen, Angstgefühle, Spannung, Unruhe (Agitation), Unvermögen still zu sitzen / Rastlosigkeit, Verwirrung, Schlafstörungen, Reizbarkeit; Schwitzen, Tremor, Palpitationen, Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, epileptische Krämpfe, die auch eine Folge der zugrunde liegenden Erkrankung sein können. In schweren Fällen sind folgende Symptome möglich: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheitsgefühl und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit auf Licht, Geräusche und physischen Kontakt oder Halluzinationen.
Das Risiko für das Auftreten eines Entzugssyndroms nimmt zu, wenn

- Benzodiazepine gleichzeitig mit Tagessedativa angewendet werden (gekreuzte Toleranz);
- höhere Dosen verabreicht werden;
- das Pharmakon plötzlich abgesetzt wird.

Laktoseintoleranz

Jede Tablette enthält 121,5 mg wasserfreie Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose- Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption dürfen Rivotril "Roche" 2 mg - Tabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Clonazepam kann mit einem oder mehreren Antiepileptika kombiniert werden. Allerdings hat die Erweiterung der Medikation um eine zusätzliche Substanz nur unter sorgfältiger Überprüfung der Therapieantwort zu erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Sedierung und Apathie ansteigt (siehe Abschnitt 4.2). In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Arzneimittels angepasst werden, um den gewünschten optimalen Effekt zu erzielen.

Die gleichzeitige Verabreichung von Clonazepam mit Phenytoin oder Pyrimidon kann deren Plasmakonzentrationen verändern (gewöhnlich erhöhen).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Clonazepam mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln, wie z.B. Neuroleptika, Tranquilizern, Antidepressiva, Antihistaminika, Sedativa, andere Antikonvulsiva, Hypnotika, Analgetika, Anästhetika, Narkotika sowie Muskelrelaxantien, führt zu einer gegenseitigen Wirkungsverstärkung. Diese Wirkungsverstärkung ist in bestimmten Fällen therapeutisch nutzbar, bei Risikopatienten ist sie aber besonders zu beachten.

Bei der Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Arzneimitteln muss die Dosierung jedes einzelnen Arzneimittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen. Die sedierenden Eigenschaften und die Wirkung bezüglich Respiration und Hämodynamik können verstärkt werden, sollte Clonazepam mit anderen zentral dämpfend wirkenden Substanzen einschließlich Alkohol verabreicht werden. Daher müssen Patienten, die mit Clonazepam behandelt werden, den Genuss von Alkohol vermeiden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.9).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproat können während einer gleichzeitigen Behandlung mit Clonazepam zu erhöhter Clearance und in der Folge zu erniedrigter Plasmakonzentration von Clonazepam führen.

Eine Auto-Induktion des Clonazepam-Metabolismus ist nicht gegeben.

Eine gleichzeitige Verabreichung der selektiven Serotonin-Reuptake-Hemmer Sertalin und Fluoxetin beeinflusst die Pharmakokinetik von Clonazepam nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Auf Basis der präklinischen Studien kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass Clonazepam Missbildungen verursacht. Epidemiologische Untersuchungen geben Hinweise auf eine Teratogenität antikonvulsiver Arzneimittel. Unter Berücksichtigung dieser Umstände darf Clonazepam schwangeren Frauen nur dann verabreicht werden, wenn die möglichen Vorteile das Risiko für den Fötus überwiegen.

Clonazepam darf während der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation eingesetzt werden.

Die Verabreichung hoher Dosen im letzten Trimester oder während der Geburt kann Arrhythmien beim Fötus bzw. Hypothermie, Hypotonie, mäßige Atemdepression und mangelnde Trinkfreudigkeit beim Neugeborenen auslösen. Ferner ist in Erwägung zu ziehen, dass sowohl die Schwangerschaft als auch abruptes Absetzen der Medikation eine Exazerbation der Grundkrankheit auslösen können.

Stillzeit

Obwohl Clonazepam nur in geringen Mengen in die Muttermilch übertritt, dürfen behandelte Mütter nicht stillen. Bei zwingender Indikation muss abgestillt werden.

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

Clonazepam hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Clonazepam das Reaktionsvermögen soweit 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. Daher sind das Lenken von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen oder sonstige gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung, zu unterlassen. 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

Die auf die sedative und muskelrelaxierende Wirkung von Clonazepam zurückzuführenden Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit, verlangsamte Reaktionen, Schwindelgefühl, Atemdepression, gelegentliche Muskelhypotonie, Muskelschwäche, Sehstörungen, Koordinationsstörungen, Ataxie und Dysarthrie sind vorübergehend und verschwinden im Laufe der Behandlung im Allgemeinen spontan. Sie treten meist zu Behandlungsbeginn auf und können reduziert oder verhindert werden, wenn die Dosis besonders langsam gesteigert wird.

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:
Sehr häufig (≥1/10)
häufig (≥1/100, <1/10)
gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
selten (≥1/10.000, <1/1.000)
sehr selten (<1/10.000, Einzelfälle)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems
Sehr selten: allergische Reaktionen, anaphylaktischer Schock

Endokrine Erkrankungen[2]

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Depressionen[1]
Gelegentlich: Konzentrationsschwäche, Rastlosigkeit, Verwirrtheit, Desorientiertheit.
Paradoxe Reaktionen wie Unruhe, Agitiertheit, Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Zornanfälle, Feindseligkeit, Alpträume, lebhafte Träume, Schlafstörungen, unangepasstes Verhalten, Nervosität, Ängstlichkeit, Halluzinationen, Psychosen, Wahnideen (siehe Abschnitt 4.4)
Bezüglich Abhängigkeit und Entzugssymptomatik siehe auch Abschnitt 4.4.

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Müdigkeit, verlangsamte Reaktionen, Muskelhypotonie, Benommenheit und Schwindelgefühl (siehe Abschnitt 4.4)
Reversible Störungen wie Dysarthrie, Koordinationsstörungen, Ataxie und Nystagmus (siehe Abschnitt 4.4)
Selten: Kopfschmerzen
Anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen können mit unangepasstem Verhalten einhergehen (siehe Abschnitt 4.4)
Sehr selten: Auslösung oder Vermehrung vorbestehender generalisierter Anfälle (siehe Abschnitt 4.4)
Bei bestimmten Formen der Epilepsie kann es zu einer erhöhten Frequenz von Anfällen kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen
Häufig: Sehstörungen (Doppelbilder, Nystagmus)

Herz- und Gefäßerkrankungen
Nicht bekannt: Herzinsuffizienz, einschließlich Herzstillstand

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums[2]
Häufig: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4)
Selten: Angioödem, Kehlkopfödem, Brustschmerzen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Übelkeit, epigastrische Beschwerden

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Selten: Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Pigmentverschiebung, vorübergehender Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Muskelhypotonie, Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Selten: Harninkontinenz

Erkrankungen der Geschlechtsorgane
Selten: Libidoverlust, erektile Dysfunktion

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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen
Es liegen Berichte vor, dass es bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, zu Stürzen und Knochenbrüchen gekommen ist. Das Risiko für Stürze und Knochenbrüche ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel (einschließlich Alkohol) einnehmen, und bei älteren Patienten erhöht.

[1] Eventuell auftretende Depressionen können allerdings auch eine Folge der zugrunde liegenden Erkrankung sein.

2 ***Kinder und Jugendliche***
Endokrine Erkrankungen:
Einzelfälle einer reversiblen, vorzeitigen Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (inkomplette Pubertas praecox).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Clonazepam kann bei Säuglingen und Kleinkindern zu vermehrtem Speichelfluss oder zu Bronchialhypersekretion führen (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Das allgemeine Erscheinungsbild einer Benzodiazepin-Überdosierung ist gekennzeichnet durch Müdigkeit, Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung mit Clonazepam ist selten lebensbedrohend, wenn das Arzneimittel alleine eingenommen wurde, kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, kardiorespiratorischer Depression und Koma führen. Wenn ein Koma auftritt, dauert dies für gewöhnlich ein paar Stunden an, kann aber v.a. bei älteren Patienten auch verlängert und zyklisch auftreten. Bei Patienten mit Atemwegserkrankungen kann die atemdepressive Wirkung der Benzodiazepine ernsthaftere Auswirkungen haben.
Benzodiazepine erhöhen die Wirkung anderer zentral dämpfender Arzneimittel, einschließlich Alkohol.

Therapie
Entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten muss die Beobachtung aller Vitalfunktionen und Bereithaltung allgemeiner unterstützender Maßnahmen gewährleistet sein. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung der kardiorespiratorischen oder zentralnervösen Wirkung notwendig sein.
Eine weitere Absorption des Wirkstoffes ist durch Anwendung geeigneter Maßnahmen, z.B. durch die Behandlung mit Aktivkohle innerhalb von 1 – 2 Stunden, zu verhindern. Bei benommenen Patienten muss bei Verwendung von Aktivkohle ein Schutz der Atemwege unbedingt gewährleistet sein. Im Falle einer Vergiftung mit mehreren Arzneimitteln kann eine Magenspülung in Erwägung gezogen werden; dies stellt jedoch keine Routinemaßnahme dar.

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, Benzodiazepinderivate, ATC-Code: N03AE01.
Clonazepam ist ein Benzodiazepin, welches ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaften besitzt. Weiters weist es der pharmakotherapeutischen Gruppe entsprechend auch sedative, muskelrelaxierende und anxiolytische Wirkung auf.
Elektroenzephalographische Untersuchungen haben gezeigt, dass Clonazepam eine direkte Hemmung des kortikalen oder subkortikalen epileptogenen Herdes bewirkt und die Generalisierung der Krampfaktivität verhindert. Clonazepam beeinflusst deshalb die Herdepilepsien und die primär generalisierten Anfälle günstig. Clonazepam potenziert die prä- und postsynaptische inhibitorische Wirkung von GABA (gamma – Aminobuttersäure) im ZNS. Ergebnisse aus Tierversuchen konnten zusätzlich auch eine Wirkung von Clonazepam auf Serotonin zeigen. Überschießende Erregungsvorgänge werden dadurch über negative Rückkoppelungen abgedämpft, ohne dass andere physiologische neuronale Aktivitäten erheblich gestört werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Clonazepam wird nach oraler Verabreichung rasch und fast vollständig absorbiert. Die höchsten Wirkstoffkonzentrationen im Blut werden innerhalb von 1 – 4 Stunden erreicht. Die Absorptions-Halbwertszeit liegt bei ungefähr 25 Minuten und die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 90 %.

Nach einmaliger oraler Einnahme von 2 mg Clonazepam tritt die Wirkung innerhalb von 30 – 60 Minuten ein und hält beim Erwachsenen 8 – 12 Stunden an.
Nach wiederholten Dosen (1 Dosis pro Tag) können die Plasmakonzentrationen von Clonazepam nach Erreichen des Fließgleichgewichts dreifach höher sein als die Plasmakonzentrationen, die nach einer einmaligen Dosis beobachtet werden. Das erwartete Akkumulations-Verhältnis bei zwei- oder dreimal täglicher Einnahme beträgt 5 bzw. 7. Bei einer täglichen Dosis von 6 mg, aufgeteilt auf 3 Einzeldosen, liegen die Plasmakonzentrationen im Fließgleichgewicht durchschnittlich bei 55 ng/ml. Die Dosis-Plasmakonzentrations-Beziehung von Clonazepam ist linear. Die für die antikonvulsive Wirkung anzustrebende Wirkstoffkonzentration im Plasma liegt zwischen 20 und 70 ng/ml. Zwischen Plasmakonzentrationen und Nebenwirkungen konnte mit Ausnahme von Dysphorie keine sichere Korrelation festgestellt werden.

Verteilung

Die Verteilung von Clonazepam erfolgt rasch in verschiedene Organe und Gewebe, mit bevorzugter Aufnahme in zerebrale Strukturen.
Die Verteilungshalbwertszeit von Clonazepam beträgt ungefähr 0,5 – 1 Stunde, das Verteilungsvolumen etwa 3 Liter pro kg. Das Ausmaß der Bindung von Clonazepam an Plasmaproteine beträgt 82 – 86 %.

Biotransformation

Die metabolische Umwandlung von Clonazepam verläuft einerseits über oxydative Hydroxylierung der Position C-3 und andererseits über Reduktion der 7-Nitro-Konfiguration mit Bildung von 7-Amino-Clonazepam bzw. nach anschließender N-Acetylierung zur 7-Acetamino-Verbindung.
Das hepatische Cytochrom P450 3A4 Isoenzym spielt vorwiegend bei der Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten eine Rolle.
Die Metabolite finden sich im Urin sowohl in freier als auch in konjugierter Form als Glucuronide und Sulfate.

Elimination

Von einer oralen Clonazepam-Dosis werden 50 – 70% mit dem Urin, 10 – 30% mit den Faezes in Form von Metaboliten ausgeschieden. Weniger als 2% der zugeführten Dosis wird als unverändertes Clonazepam im Urin ausgeschieden.
Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 30 und 40 Stunden**,** die Clearance beträgt 55 ml/min.

Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen

Nierenerkrankungen beeinflussen die Pharmakokinetik von Clonazepam nicht. Trotzdem sollte bei der Dosiseinstellung berücksichtigt werden, dass die Elimination von Clonazepam aus dem Plasma im Alter oder bei Leberfunktionsstörungen verzögert sein kann. Auf Basis pharmakokinetischer Kriterien ist eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz nicht erforderlich.
Der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam wurde nicht untersucht.
Die Pharmakokinetik von Clonazepam im Alter ist noch nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Nach einmaliger oraler Einnahme von 2 mg Clonazepam tritt die Wirkung innerhalb von 30 – 60 Minuten ein und hält beim Kind 6 – 8 Stunden an. Die Eliminationskinetik verläuft bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Die Eliminationshalbwertszeit und die Clearance-Werte bei Neugeborenen liegen im Bereich der von Erwachsenen.
Clonazepam durchdringt die Plazentaschranke und wurde in der Muttermilch nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tumorigenes und mutagenes Potential

Langzeituntersuchungen zur tumorigenen Wirkung liegen nicht vor. In einer 18-monatigen Verträglichkeitsprüfung von Clonazepam an Ratten wurden bis zu der höchst getesteten Dosis von 300 mg/kg/Tag jedoch keine Behandlungs-abhängigen histopathologischen Veränderungen gezeigt.
Die Mutagenität von Clonazepam wurde in 4 Testsystemen untersucht. In diesen Tests zeigte die Substanz kein mutagenes Potential.

Reproduktionstoxizität

Beim Kaninchen wurden nach oraler Gabe von Clonazepam im humantherapeutischen Dosisbereich teratogene Effekte beobachtet (z.B. Gaumenspalten). Hingegen wurden in Untersuchungen an Mäusen und Ratten nach oraler Gabe von Dosen, die bis zu 20-fach über der humantherapeutischen maximalen Tagesdosis lagen, keine Anzeichen einer Teratogenität festgestellt.
In einer Fertilitätsuntersuchung an Ratten zeigte sich unter Clonazepam in oralen Dosen, die 5- bis 24-fach über der humantherapeutischen maximalen Tagesdosis lagen, eine Abnahme der Zahl der Trächtigkeiten sowie eine Zunahme der postnatalen Sterblichkeit.

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Laktose

mikrokristalline Zellulose
Magnesiumstearat
modifizierte Stärke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasfläschchen mit Schraubverschluss aus Polyethylen und Stopfen aus Baumwolle und/oder Viskose.

Packungsgröße: 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1211 Wien

8. Zulassungsnummer

15.944

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

30. August 1976 / 11. August 2011

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept-und apothekenpflichtig, Anordnung der wiederholten Abgabe verboten gemäß §10 Absatz 4 Psychotropenverordnung.