

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clonazepam G.L. Pharma 0,5 mg comprimate

Clonazepam G.L. Pharma 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Clonazepam G.L. Pharma 0,5 mg comprimate: fiecare comprimat conține 0,5 mg clonazepam.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 59,2 mg lactoză monohidrat.

Clonazepam G.L. Pharma 2 mg comprimate: fiecare comprimat conține 2 mg clonazepam.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține 236,8 mg lactoză monohidrat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate.

Clonazepam G.L. Pharma comprimate 0,5 mg: comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu o linie mediană pe o față și plane pe cealaltă față, cu diametrul de 5,5 mm ± 2%.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Clonazepam G.L. Pharma comprimate 2 mg: comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu linii de divizare în sferturi pe o față și plane pe cealaltă față, cu diametrul de 10,0 mm ± 2%.

Comprimatul poate fi divizat în patru doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clonazepam G.L. Pharma este indicat ca terapie adăugată sau ca monoterapie în cazuri refractare pentru tratamentul majorității formelor de epilepsie, în special crizele de absență, inclusiv crizele de absență atipice, crizele convulsive mioclonice atonice și crizele convulsive tonic atonice.

În spasmelor epileptice (inclusiv sindromul spasmelor epileptice infantile) și în crizele convulsive tonico-clonice, Clonazepam G.L. Pharma este indicat doar ca terapie adăugată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de Clonazepam G.L. Pharma trebuie stabilită pentru fiecare individ în parte, în funcție de tolerabilitatea pacientului și de răspunsul clinic.

Înainte de adăugarea Clonazepam G.L. Pharma la terapia anticonvulsivantă existentă, trebuie luat în considerare faptul că utilizarea mai multor anticonvulsivante poate duce la creșterea reacțiilor adverse.

Doze

Tratamentul inițial

Pentru a evita reacțiile adverse, tratamentul este început cu doze zilnice mici, de exemplu:

- *Sugari și copii mici* (≤ 10 ani sau ≤ 30 kg greutate corporală): 0,01 mg/kg/zi până la 0,05 mg/kg/zi.
- *Copii* (≥ 10 ani sau > 30 kg greutate corporală): 0,25 mg de două ori pe zi (1/2 de comprimat de 0,5 mg de două ori pe zi).
- *Adolescenți* (13 până la 18 ani) și *adulți*: un comprimat de 0,5 mg de două ori pe zi.

Ulterior, doza este crescută treptat pe parcursul a 2 până la 4 săptămâni de tratament, până când pacientul atinge doza zilnică de întreținere.

Terapia de întreținere

Pentru tratamentul de întreținere - în funcție de vârstă - se pot aplica instrucțiunile privind dozele enumerate în tabelul de mai jos.

Pentru sugari și copii cu vârsta de până la 10 ani sau cu o greutate corporală de până la 30 kg, doza de întreținere este de 0,1 până la 0,2 mg/kg/zi.

Pentru a asigura ajustarea optimă a dozei, alte forme farmaceutice/concentrații (soluție orală) pot fi mai potrivite pentru administrarea la această populație.

Doze zilnice în terapia de întreținere			
	Doza în mg	Comprimate de 0,5 mg	Comprimate de 2 mg
Copii (≥ 10 ani sau > 30 kg greutate corporală)	3 - 6	6 - 12	1½ - 3
Adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 18 ani) și adulți	4 - 8	8 - 16	2 - 4

Dozele zilnice trebuie să fie divizate pe parcursul zilei în 2-4 prize individuale; acestea pot fi depășite, dacă este necesar.

Doza zilnică maximă recomandată pentru adulți este de 20 mg.

Doza zilnică pentru copii nu trebuie să depășească 0,2 mg/kg greutate corporală.

Administrarea de Clonazepam G.L. Pharma nu trebuie întreruptă brusc, ci doza trebuie redusă treptat (vezi și pct. 4.4).

La unii pacienți, după câteva luni de tratament cu Clonazepam G.L. Pharma, un control inițial bun poate să scadă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici și pacienți debilitați

Trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă. Este necesară o precauție deosebită în acest caz, mai ales în perioada de creștere treptată a dozei.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea clonazepamului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală, dar pe baza considerațiilor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu clonazepam (vezi pct. 4.3).

Pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie să li se administreze cea mai mică doză posibilă.

Insuficiență respiratorie cronică

La acești pacienți trebuie luată în considerare o ajustare individuală a dozei.

Mod de administrare

Clonazepam G.L. Pharma este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie administrate fără a fi mestecate, cu lichid.

Comprimatele sunt prevăzute cu linii de divizare, pentru a permite administrarea de doze mici. Se așează comprimatul cu linia în sus și se aplică presiune în jos pentru a-l diviza.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la clonazepam sau alte benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- dependență de medicamente, droguri ilicite sau alcool.
- comă.
- insuficiență respiratorie severă.
- insuficiență hepatică severă, deoarece benzodiazepinele pot declanșa encefalopatie hepatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pe parcursul tratamentului cu clonazepam poate exista o anumită pierdere a eficacității.

Risc indus de utilizare concomitentă a opioidelor

Utilizarea concomitentă de Clonazepam G.L. Pharma cu opioide poate duce la sedare, deprimare respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a medicamentelor sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele similare, cum este Clonazepam G.L. Pharma, cu opioide trebuie rezervată pacienților pentru care opțiunile alternative de tratament nu sunt posibile. Dacă se ia decizia de a prescrie Clonazepam G.L. Pharma concomitent cu opioide, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (a se vedea și recomandarea generală privind doza la pct. 4.2).

Pacienții trebuie urmăriți îndeaproape pentru semne și simptome de deprimare respiratorie și sedare.

În acest sens, se recomandă insistent informarea pacienților și a persoanelor care au grijă de aceștia (dacă este cazul) pentru a fi în măsură să recunoască aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

Se recomandă prudență deosebită la administrarea Clonazepam G.L. Pharma la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, iar acestora trebuie să li se administreze cea mai mică doză posibilă.

Tulburări ale Sistemul nervos central (SNC)

Clonazepam G.L. Pharma trebuie utilizat cu măsuri speciale de precauție la pacienții cu ataxie spinală sau cerebeloasă.

Miastenia gravis

Trebuie luate măsuri deosebite de precauție la administrarea Clonazepam G.L. Pharma la pacienții cu miastenia gravis.

Utilizarea concomitentă cu medicamente cu efect deprimant asupra sistemului nervos central

Clonazepam G.L. Pharma nu trebuie administrat concomitent cu medicamente cu efect depresor asupra sistemului nervos central, deoarece acest lucru poate potența efectele clinice ale Clonazepam G.L. Pharma și poate duce la sedare profundă, incluzând la comă sau deces, precum și la deprimare respiratorie și/sau cardiovasculară semnificativă clinic (vezi pct. 4.5 și 4.9).

Reacții psihologice și „paradoxe”

Este cunoscut faptul că utilizarea benzodiazepinelor pot duce la așa numitele reacții „paradoxe”, cum ar fi neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, anxietate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte probleme comportamentale (vezi pct. 4.8). În astfel de cazuri, tratamentul cu acest medicament trebuie întrerupt. Reacțiile paradoxale apar mai frecvent la copii și adolescenți și la persoanele în vârstă, decât la adulți. Benzodiazepinele nu sunt recomandate ca tratament de primă linie pentru tulburările psihotice.

Amnezie

Benzodiazepinele pot provoca amnezie anterogradă. Aceasta înseamnă că după administrarea medicamentului (de regulă după câteva ore) pacientul poate efectua activități pe care nu și le poate aminti ulterior. Efectele amnezice pot fi asociate cu un comportament inadecvat.

Riscul de amnezie anterogradă crește cu doza (vezi pct. 4.8).

Apnee în somn

Utilizarea benzodiazepinelor nu este recomandată la pacienții cu apnee în somn, din cauza posibilelor efecte aditive asupra deprimării respiratorii. Apneea în somn pare să fie mai frecventă în rândul pacienților cu epilepsie, iar relația dintre apneea în somn, apariția crizelor de absență și hipoxia post-ictus trebuie privită în contextul sedării induse de benzodiazepine și al deprimării respiratorii. Prin urmare, Clonazepam G.L. Pharma trebuie utilizat la pacienții cu epilepsie și apnee în somn numai dacă beneficiul așteptat depășește riscul potențial.

Boli ale aparatului respirator

La pacienții cu afecțiuni preexistente ale tractului respirator (cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică) precum și la cei aflați sub tratament concomitent cu alte medicamente active la nivel central sau anticonvulsivante (medicamente pentru tulburări convulsive), doza trebuie adaptată pentru fiecare individ în parte, cu o atenție deosebită (vezi și pct. 4.5). Efectul deprimant asupra funcției respiratorii poate fi exacerbant la pacienții cu obstrucție respiratorie preexistentă sau leziuni cerebrale sau la cei care utilizează concomitent alte medicamente cu efect deprimant asupra funcției respiratorii. Deprimarea respiratorie poate fi evitată, în general, prin ajustarea atentă și individuală a dozei.

Epilepsie

Doza de clonazepam trebuie ajustată cu atenție în funcție de nevoile personale ale pacienților aflați sub tratament cu medicamente cu activitate centrală sau anticonvulsivante (vezi pct. 4.5).

Administrarea anticonvulsivantelor precum Clonazepam G.L. Pharma nu trebuie întreruptă brusc la pacienții cu epilepsie, deoarece acest lucru poate declanșa status epilepticus. Dacă reducerea dozei sau întreruperea administrării Clonazepam G.L. Pharma este necesară din punct de vedere clinic, doza trebuie redusă treptat. În acest caz, este indicată terapia în asociere cu alte medicamente antiepileptice.

În cazul anumitor forme de epilepsie, este posibilă o creștere a frecvenței convulsiilor în timpul tratamentului pe termen lung (vezi pct. 4.8).

Depresie

Pacienții cu antecedente de depresie și/sau tentativă de suicid trebuie ținuti sub supraveghere atentă în timpul tratamentului. În anumite circumstanțe, simptomele depresive pot fi intensificate dacă boala preexistentă nu este tratată corespunzător cu antidepresive (risc suicidar).

Au fost raportate gânduri și comportamente suicidare în rândul pacienților tratați cu medicamente antiepileptice în diferite indicații. O meta-analiză a unor studii randomizate, controlate cu placebo cu medicamente antiepileptice a evidențiat, de asemenea, un risc ușor crescut de gânduri și comportament suicidar. Mecanismul din spatele acestei reacții adverse nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud un risc crescut la administrarea de Clonazepam G.L. Pharma.

Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru a depista semne de ideație și comportamente suicidare și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și persoanele care au grijă de aceștia) trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în caz de semne de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Reacțiile adverse asupra sistemului nervos și mușchilor scheletici, precum și oboseala, care apar relativ frecvent și sunt în general tranzitorii, dispar de obicei spontan sau după reducerea dozei în timpul tratamentului. Acestea pot fi prevenite parțial prin creșterea lentă a dozei la începutul tratamentului (vezi pct. 4.8).

Pot apărea tulburări reversibile, cum ar fi dizartria, instabilitatea mișcărilor și a mersului (ataxia), precum și nistagmusul și tulburările de vedere (diplopia), în special în cazul tratamentului pe termen lung și al utilizării de doze mari.

Abuz de substanțe și dependență

Utilizarea benzodiazepinelor poate duce la dezvoltarea dependenței psihologice și fizice (vezi pct. 4.8). Acest lucru este valabil nu numai în cazul utilizării greșite de doze deosebit de mari, ci și în cazul administrării de doze din intervalul de doze terapeutice. Riscul de dependență crește odată cu doza și durata tratamentului.

Dacă s-a dezvoltat dependență fizică, vor apărea simptome de sevraj dacă tratamentul este întrerupt brusc (vezi mai jos).

Simptome de întrerupere/sevraj

Pot apărea simptome de sevraj, în special la întreruperea tratamentului pe termen lung, mai ales dacă doza este mare. Simptomele de sevraj pot include tremor, transpirații, agitație, tulburări de somn și anxietate, cefalee, diaree, dureri musculare, anxietate extremă, tensiune, neliniște, modificări ale dispoziției, confuzie, iritabilitate și convulsii epileptice (care pot fi legate de afecțiunea subiacentă). În cazuri severe, pot apărea și următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeală și parestezii la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, sunet și contact fizic sau halucinații.

Reducerea bruscă a dozei zilnice sau întreruperea bruscă a unui tratament mai scurt poate provoca, de asemenea, simptome de sevraj temporare (fenomene de rebound).

Deoarece riscul de fenomene de sevraj sau de întrerupere este mai mare după oprirea bruscă a tratamentului, întreruperea bruscă a administrării de Clonazepam G.L. Pharma trebuie evitată, iar tratamentul, chiar dacă este pe termen scurt, trebuie întrerupt prin reducerea treptată a dozei. Riscul simptomelor de sevraj este crescut atunci când benzodiazepinele sunt utilizate împreună cu sedative administrate în timpul zilei (toleranță încrucișată).

Porfirie

Clonazepamul ar putea avea un efect porfirogen. Prin urmare, Clonazepam G.L. Pharma trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu porfirie.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Vârstnici

Efectul farmacologic al benzodiazepinelor pare a fi mai mare la pacienții vârstnici decât la pacienții tineri, la aceleași concentrații plasmatiche de benzodiazepine, posibil din cauza unei modificări legate de vârstă a interacțiunilor medicament-receptor, a mecanismelor post-receptor și a funcției organelor.

Populație pediatrică

Clonazepam G.L. Pharma poate provoca creșterea salivăției și hipersecreție bronșică la sugari și copii mici, așadar trebuie acordată atenție menținerii permeabilității căilor respiratorii.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Opioide

Utilizarea concomitentă a medicamentelor sedative, cum ar fi benzodiazepinele sau medicamentele înrudite, cum este Clonazepam G.L. Pharma, cu opioide crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului aditiv de deprimare a SNC. Doza și durata utilizării concomitente trebuie limitate (vezi pct. 4.4).

Clonazepam G.L. Pharma poate fi utilizat concomitent cu unul sau mai multe medicamente antiepileptice.

Cu toate acestea, dacă se adaugă un alt medicament, răspunsul pacientului la tratament trebuie monitorizat cu atenție, deoarece reacțiile adverse, precum sedarea și apatia, pot apărea mai frecvent. În acest caz, doza fiecărui medicament trebuie ajustată pentru a obține efectul optim dorit (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni farmacocinetice

Utilizarea concomitentă a inductorilor enzimelor hepatice, cum ar fi barbituricele, hidantoinele și medicamentele antiepileptice fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, lamotrigină și, într-o mai mică măsură, valproat poate accelera metabolizarea clonazepamului și poate determina un clearance mai mare și o reducere a concentrației plasmatiche de clonazepam de până la 38%.

Clonazepam G.L. Pharma poate influența concentrațiile plasmatiche de fenitoină. Pe baza tipului bidirecțional al interacțiunilor clonazepam- fenitoină, în funcție de doză și de factorii individuali ai pacientului, s-au observat concentrații neschimbate, crescute sau scăzute de fenitoină în cazul utilizării concomitente a Clonazepam G.L. Pharma.

Clonazepamul poate modifica concentrațiile plasmatiche ale primidonei (în general, acestea sunt crescute).

Ca urmare, în timpul tratamentului concomitent cu fenitoină sau cu primidonă, concentrațiile plasmatiche ale acestor substanțe active trebuie monitorizate.

Clonazepamul în sine nu determină inducția enzimelor sale de metabolizare. Enzimele implicate în metabolizarea Clonazepam G.L. Pharma nu au fost identificate pe deplin; totuși CYP3A4 este una dintre cele implicate. Se recomandă precauție când administrarea de clonazepam este adăugată sau întreruptă pe fondul unei alte scheme terapeutice, precum și în cursul tratamentului cu medicamente care sunt inhibitori sau inductori potenți ai CYP3A4, putând fiind necesară ajustarea dozelor.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei cum ar fi sertralina (un inductor slab al CYP3A4) și fluoxetina (un inhibitor al CYP2D6), precum și antiepilepticul felbamat (un inhibitor al CYP2C19 și un inductor al CYP3A4) nu au nicio influență asupra farmacocineticii clonazepamului atunci când sunt administrate concomitent.

Interacțiuni farmacodinamice

Asocierea Clonazepam G.L. Pharma cu acidul valproic poate duce ocazional la apariția unui status petit mal.

Administrarea concomitentă a Clonazepam G.L. Pharma cu medicamente care au un efect deprimant asupra SNC, precum și împreună cu alcoolul, poate duce, de asemenea, la sedare mai profundă și deprimare cardiorespiratorie.

Pacienții aflați sub tratament cu Clonazepam G.L. Pharma trebuie să evite consumul de alcool (vezi pct. 4.4 și 4.9).

În cazul terapiei în asociere cu medicamente cu acțiune la nivel central, doza fiecărui medicament în parte trebuie ajustată pentru a obține efectul optim.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Pe baza datelor din studiile preclinice, nu poate fi exclus faptul că clonazepamul poate provoca malformații congenitale (vezi pct. 5.3). Evaluările epidemiologice sugerează că anticonvulsivantele au un efect teratogen. Cu toate acestea, pe baza rapoartelor de studii epidemiologice publicate, este greu de stabilit care medicament sau combinații de medicamente sunt responsabile pentru malformații la nou-născuți. De asemenea, este posibil ca alți factori de influență, de exemplu factorii genetici sau epilepsia în sine, să joace un rol mai important decât terapia medicamentoasă în apariția malformațiilor congenitale. Clonazepam trebuie administrat la gravide numai dacă beneficiul potențial depășește riscul pentru făt.

Dacă Clonazepam G.L. Pharma este prescris unei femei cu potențial fertil, aceasta trebuie sfătuită să contacteze imediat medicul dacă intenționează să rămână gravidă sau crede că este gravidă.

Dacă tratamentul cu Clonazepam G.L. Pharma este esențial, Clonazepam G.L. Pharma trebuie utilizat în timpul sarcinii la cea mai mică doză care controlează convulsiile, în special în primul trimestru, iar asocierea cu alte medicamente antiepileptice trebuie evitată, dacă este posibil.

Administrarea de doze mari de Clonazepam G.L. Pharma în ultimul trimestru de sarcină sau în timpul travaliului poate provoca bătăi neregulate ale inimii copilului nenăscut și hipotermie, hipotonie, deprimare respiratorie ușoară și alimentație deficitară („sindromul sugarului flasc”) la nou-născut.

Sugarii ale căror mame au utilizat benzodiazepine în mod cronic în stadiile avansate ale sarcinii pot dezvolta dependență fizică și pot prezenta un anumit risc de a dezvolta simptome de sevraj în perioada postnatală.

Tratamentul cu Clonazepam G.L. Pharma nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii fără consimțământul medicului, deoarece întreruperea bruscă a tratamentului sau reducerea necontrolată a dozei poate duce la recurența convulsiilor epileptice ale gravidei, fapt care poate dăuna acesteia sau copilului nenăscut.

Alăptarea

Clonazepamul este excretat în laptele uman în cantități mici. Prin urmare, Clonazepam G.L. Pharma nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Dacă tratamentul cu Clonazepam G.L. Pharma este esențial, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Chiar și atunci când este utilizat conform recomandărilor, clonazepamul poate afecta abilitatea de reacție într-o asemenea măsură încât capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje este considerabil afectată. Acest efect este crescut în combinație cu alcoolul. Prin urmare, condusul vehiculelor, folosirea utilajelor sau alte activități periculoase trebuie evitate complet, cel puțin în primele câteva zile de tratament. Decizia în fiecare caz în parte este luată de medicul curant, luând în considerare răspunsul individual și doza administrată (vezi pct. 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate pe baza următoarei convenții de frecvență:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$)

Foarte rare ($< 1/10\ 000$)

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

Au fost observate următoarele reacții adverse:

Tulburări ale sistemului imunitar:	
<i>Foarte rare</i>	Anafilaxie
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Reacții alergice
Tulburări psihice	
<i>Rare</i>	Modificări ale libidoului
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tulburări emoționale și schimbări de dispoziție, confuzie și dezorientare. Depresie (poate fi legată și de boala de bază). Reacții paradoxale: neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, nervozitate, ostilitate, anxietate, tulburări de somn, iluzii, furie, coșmaruri, vise anormale, halucinații, psihoză, hiperkinezie, comportament inadecvat și alte tulburări de comportament.
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Frecvente</i>	Tulburări de concentrare, somnolență, timp prelungit de reacție, scădere a tonusului muscular, amețeli și ataxie (vezi pct. 4.4)
<i>Rare</i>	Cefalee
<i>Foarte rare</i>	Convulsii generalizate
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tulburări reversibile, cum ar fi vorbire încetinită sau neclară (dizartrie), mers și mișcări nesigure (ataxie) și mișcări necontrolate ale ochilor (vezi pct. 4.4).

	Amnezie anterogradă și efecte amnezice care pot fi asociate cu comportament inadecvat (vezi pct. 4.4). Creștere a frecvenței convulsiilor în anumite forme de epilepsie (vezi pct. 4.4).
Tulburări oculare	
<i>Frecvente</i>	Nistagmus
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Tulburări reversibile ale vederii (diplopie) (vezi pct. 4.4).
Tulburări cardiace	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Insuficiență cardiacă, inclusiv stop cardiac.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4).
Tulburări gastro-intestinale	
<i>Rare</i>	Greață și disconfort epigastric
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
<i>Rare</i>	Urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, cădere temporară a părului și modificări pigmentare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
<i>Frecvente</i>	Slăbiciune musculară (vezi pct. 4.4).
Tulburări renale și ale căilor urinare	
<i>Rare</i>	Incontinență urinară
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
<i>Rare</i>	Disfuncție erectilă
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
<i>Frecvente</i>	Fatigabilitate (oboseală, senzație de leșin) (vezi pct. 4.4)
Investigații diagnostice	
<i>Rare</i>	Trombocitopenie
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Căderi și fracturi. Riscul este crescut la pacienții care iau concomitent sedative sau consumă alcool și la vârstnici.

Clonazepamul are un potențial de dependență primară. Chiar dacă este administrat zilnic timp de doar câteva săptămâni, există riscul de a dezvolta dependență (vezi pct. 4.4, Abuz de substanțe și dependență). Când tratamentul cu clonazepam este întrerupt, pot apărea simptome de întrerupere a administrării sau de sevraj (vezi pct. 4.4, Simptome de întrerupere/sevraj).

Populația pediatrică:

Tulburări endocrine: cazuri izolate de dezvoltare prematură, reversibilă a caracteristicilor sexuale secundare (pubertate precoce incompletă).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: salivă crescută și hipersecreție bronșică la sugari și copii mici (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Benzodiazepinele provoacă frecvent somnolență, ataxie, dizartrie și nistagmus. Supradozajul cu Clonazepam G.L. Pharma, atunci când medicamentul este luat în monoterapie, este letal numai în cazuri foarte rare, dar poate provoca areflexie, apnee, hipotensiune arterială, deprimare circulatorie și respiratorie și comă. Dacă apare coma, aceasta durează în general doar câteva ore; cu toate acestea, poate fi, de asemenea, mai prelungită și recurentă, în special la pacienții vârstnici. Convulsiile pot apărea mai frecvent, în special la pacienții cu concentrații plasmatiche supraterapeutice (vezi pct. 5.2). Efectul deprimant respirator al benzodiazepinelor exacerbează tulburările respiratorii existente și, prin urmare, este mai sever la pacienții cu afecțiuni respiratorii.

Benzodiazepinele potențează efectele altor substanțe cu acțiune centrală, inclusiv alcoolul.

Tratament

Semnele vitale ale pacientului trebuie monitorizate și trebuie luate măsuri de susținere în funcție de tabloul clinic al pacientului. În special, poate fi necesar tratamentul simptomatic al efectelor cardiorespiratorii și nervoase centrale.

După supradozajul cu Clonazepam G.L. Pharma, trebuie luate măsuri adecvate pentru a preveni absorbția ulterioară, cum ar fi administrarea de cărbune activat, în primele 1-2 ore. Este esențial ca permeabilitatea căilor respiratorii să fie menținută la pacienții somnolenți tratați cu cărbune activat. Lavajul gastric poate fi luat în considerare în caz de intoxicație cu substanțe multiple. Cu toate acestea, acest lucru nu este recomandat ca măsură de rutină.

Atenționare

Utilizarea antagonistului benzodiazepinic flumazenil nu este indicată la pacienții cu epilepsie tratați cu benzodiazepine. Antagonizarea efectului benzodiazepinelor poate duce la declanșarea convulsiilor la acești pacienți.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de benzodiazepine, codul ATC: N03AE01.

Acțiunile centrale ale benzodiazepinelor sunt mediate prin creșterea neurotransmisiei GABA-ergice la nivelul sinapselor inhibitorii. În prezența benzodiazepinelor, afinitatea receptorului GABA pentru neurotransmițător este îmbunătățită prin modulare alosterică pozitivă, determinând o acțiune crescută a GABA eliberat în fluxul transmembranar postsinaptic de ioni de clorură.

Clonazepamul are proprietăți sedative, de inducere a somnului, anxiolitice, relaxante musculare și anticonvulsivante. Acțiunea anticonvulsivantă este mai pronunțată decât celelalte acțiuni. Mecanismul de acțiune constă în intensificarea mecanismelor inhibitoare prezente în mod natural în SNC, în care este implicat neurotransmițătorul GABA (acid γ -aminobutiric). În plus, studiile la animale au arătat că clonazepamul are un efect asupra serotoninei. Datele obținute în studiile efectuate la animale și investigațiile electroencefalografice efectuate la om arată că clonazepamul exercită supresie rapidă asupra multor tipuri de activitate paroxistică, inclusiv descărcarea de vârfuri și unde în absențe (petit mal), amplitudine redusă a vârfurilor și undelor, vârfuri și unde cu caracter generalizat, vârfuri cu localizare temporală sau cu alte localizări, precum și vârfuri și unde neregulate ca localizare.

Deviațiile EEG generalizate sunt mai frecvent suprimate decât deviațiile EEG focale. Pe baza acestor constatări, clonazepamul are efecte benefice în epilepsia generalizată și focală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, clonazepamul este absorbit rapid și aproape complet. Concentrațiile plasmatice maxime de clonazepam sunt atinse după 1 - 4 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 25

Biodisponibilitatea absolută a clonazepamului este de aproximativ 90%, deși există o mare variabilitate interindividuală.

Concentrațiile plasmatice de clonazepam la starea de echilibru în cazul unei scheme de administrare o dată de zi sunt de trei ori mai mari decât cele după administrarea unei doze unice. Ratele estimate de acumulare în cazul schemelor terapeutice cu administrare de două ori și de trei ori pe zi sunt de 5 și, respectiv, de 7. După administrarea de doze repetate de 2 mg pe cale orală de trei ori pe zi, concentrațiile plasmatice de clonazepam la starea de echilibru, înainte de administrarea dozei, sunt în medie de 55 ng/ml. Relația concentrație plasmatică-doză pentru clonazepam este liniară. Concentrațiile plasmatice vizate pentru efectul anticonvulsivant în cazul clonazepamului sunt cuprinse între 20 și 70 ng/ml. Efecte toxice severe, inclusiv o frecvență crescută a convulsiilor, au apărut la majoritatea pacienților la concentrații plasmatice la starea de echilibru de peste 100 ng/ml.

Distribuție

Clonazepamul este distribuit rapid în diferite organe și țesuturi, cu captare preferențială în structurile creierului.

Timpul de înjumătățire prin distribuție este de aproximativ 0,5 - 1 oră. Volumul de distribuție este de 3 l/kg. Legarea de proteinele plasmatice este de 82% - 86%. Se presupune că clonazepamul traversează bariera placentară și a fost detectat în laptele matern.

Metabolizare

Clonazepamul este metabolizat extensiv prin reducere la 7-amino clonazepam și N-acetilare la 7-acetamido clonazepam. Hidroxilarea are loc, de asemenea, în poziția C-3. Cu implicarea citocromului hepatic P450 3A4, are loc nitroreducerea clonazepamului în metaboliți inactivi farmacologic sau slab activi.

50% până la 70% dintr-o doză de clonazepam este eliminată sub formă de metaboliți în urină și 10% - 30% este eliminată în materiile fecale. Eliminarea renală a clonazepamului nemodificat este de obicei mai mică de 2% din doza administrată. Metaboliții sunt prezenți în urină sub formă liberă și conjugată (ca glucuronoconjuzați și sulfoconjuzați).

Eliminare

Valoare mediană a timpului de înjumătățire prin eliminare este de 30-40 ore și este independentă de doză. Valoarea clearance-ului este apropiată de 55 ml/min indiferent de sex, dar valorile normalizate cu greutatea au scăzut odată cu creșterea greutateii corporale.

Farmacocinetica în cazul grupelor speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală:

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica clonazepam. De aceea, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți cu insuficiență hepatică:

Legarea de proteinele plasmatică la pacienții cu ciroză, este semnificativ diferită de cea de la subiecții sănătoși (fracția liberă $17,1 \pm 1,0\%$, comparativ cu $13,9 \pm 0,2\%$).

Deși influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii clonazepamului nu a fost studiată în detaliu, experiența cu o altă nitrobenzodiazepină strâns înrudită (nitrazepam) indică faptul că, în ciroza hepatică, clearance-ul clonazepamului nelegat ar putea fi redus.

Vârstnici:

Farmacocinetica clonazepamului la vârstnici nu a fost studiată.

Copii și adolescenți

În general, cinetica de eliminare la copii și adolescenți este comparabilă cu cinetica la adulți. După administrarea dozelor terapeutice (0,03 - 0,11 mg/kg) la copii și adolescenți, concentrațiile serice au fost în același interval (13-72 nanograme/ml) ca și concentrațiile active la adulți.

La nou-născuți, dozele de 0,10 mg/kg au determinat concentrații cuprinse între 28-117 ng/ml la finalul unei perfuzii de scurtă durată, scăzând la 18 – 60 ng/ml după 30 minute. Doza a fost tolerată fără reacții adverse semnificative. Valorile clearance-ului la nou-născuți sunt dependente de vârsta postnatală. Timpul de înjumătățire prin eliminare și valorile clearance-ului la nou-născuți au același ordin de mărime cu cele raportate la adulți.

La copii, au fost raportate valori ale clearance-ului de $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (vârste de 2-18 ani) și de $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (vârste de 7-12 ani). Aceste valori au scăzut cu creșterea greutateii corporale. La copii și adolescenți, regimul alimentar ketogen nu influențează concentrațiile plasmatică de clonazepam.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu clonazepam. Cu toate acestea, într-un studiu cu administrare cronică la șobolan, cu durata de 18 luni, nu au fost observate modificări histopatologice asociate tratamentului până la cea mai mare doză testată de 300 mg/kg/zi.

Mutagenitate

Testele de genotoxicitate utilizând sisteme bacteriene cu activare metabolică *in vitro* sau mediată de gazdă nu au evidențiat un efect genotoxic pentru clonazepam.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile efectuate la șobolan privind evaluarea fertilității și performanța generală a funcției de reproducere, au evidențiat o rată scăzută a sarcinilor și afectarea supraviețuirii puilor la doze cuprinse între 10 și 100 mg/kg/zi.

Nu au fost observate efecte adverse materne și embrio-fetale nici la șoarece, nici la șobolan după administrarea de clonazepam pe cale orală în timpul organogenezei la doze de până la 20 sau, respectiv, 40 mg/kg/zi.

În câteva studii efectuate la iepure, după administrarea de doze de clonazepam de până la 20 mg/kg/zi, a fost observată o incidență redusă, neasociată cu doza, a unui tipar similar de malformații (palatoschizis, pleoape deschise, sternebre fuzionate și defecte ale membrilor).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină
Povidonă
Amidon pregelatinizat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton ce conțin blistere din Al/PVC-PVDC.
Cutii cu 30, 50 sau 100 de comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
Lannach, Steiermark 8502
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16578/2026/01-03

16579/2026/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2026

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2026