

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Klonafen, 0,5 mg, tabletki

Klonafen, 2 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Klonafen, 0,5 mg: Jedna tabletki zawiera 0,5 mg klonazepamu.

Klonafen, 2 mg: Jedna tabletki zawiera 2 mg klonazepamu.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

121,01 mg laktozy (w postaci jednowodnej) na tabletkę dla każdej mocy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Klonafen, 0,5 mg

Białe lub białawe, podłużne, płaskie tabletki z linią podziału po jednej stronie. Wielkość 9 mm x 4,5 mm.

Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

Klonafen, 2 mg

Białe lub białawe, okrągłe, płaskie tabletki z krzyżykiem dzielącym po jednej stronie. Średnica wynosi 7 mm.

Tabletkę można podzielić na dwie lub cztery równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Klonazepam jest wskazany do stosowania jako terapia dodana lub monoterapia w przypadkach braku odpowiedzi na inne produkty lecznicze w leczeniu większości typów padaczki, zwłaszcza napadów nieświadomości, w tym atypowych napadów nieświadomości, napadów miokloniczno-atonicznych i toniczno-klonicznych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Dawkę należy ustalić indywidualnie, w zależności od tolerancji i odpowiedzi klinicznej pacjenta.

##### *Leczenie początkowe*

Aby uniknąć działań niepożądanych, leczenie należy rozpocząć od małych dawek dobowych, na przykład:

Niemowlęta i dzieci ( $\leq 10$ lat lub $\leq 30$ kg masy ciała):	od 0,01 mg/kg mc. na dobę do 0,05 mg/kg mc. na dobę,
Dzieci ( $> 10$ lat lub $> 30$ kg masy ciała):	0,25 mg dwa razy na dobę
Młodzież (w wieku 13–18 lat) i dorośli:	0,5 mg dwa razy na dobę.

Dawkę należy zwiększać stopniowo w ciągu 2 do 4 tygodni leczenia, aż do osiągnięcia wymaganej dla pacjenta dobowej dawki podtrzymującej.

#### *Leczenie podtrzymujące*

W zależności od wieku leczenie podtrzymujące może być stosowane zgodnie z wytycznymi podanymi w tabeli poniżej.

Dla niemowląt i dzieci w wieku do 10 lat lub o masie ciała do 30 kg dawka podtrzymująca wynosi 0,1 do 0,2 mg/kg mc. na dobę.

	<b>Dawka w mg</b>
Dzieci (>10 lat lub >30 kg masy ciała)	3–6
Młodzież (w wieku 13–18 lat) i dorośli	4–8

Dla niemowląt i dzieci bardziej odpowiednia może być inna postać farmaceutyczna (roztwór doustny).

Dawki dobowe należy rozdzielić na 3 do 4 pojedynczych dawek w ciągu doby; w razie potrzeby można je zwiększyć.

Maksymalna zalecana dawka u dorosłych wynosi 20 mg na dobę.

Nie należy nagle odstawiać lub przerywać stosowania produktu leczniczego Klonafen, dawki należy zmniejszać stopniowo (patrz także punkt 4.4).

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku należy stosować najmniejszą możliwą dawkę. Należy zachować szczególną ostrożność, zwłaszcza w okresie stopniowego zwiększania dawki.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności klonazepamu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednak na podstawie danych farmakokinetycznych nie jest konieczne dostosowanie dawki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie wolno stosować klonazepamu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

#### Sposób podawania

Tabletki przeznaczone są do podawania doustnego. Tabletki należy połykać bez żucia, popijając niewielką ilością płynu.

Tabletki można dzielić.

Tabletki mają linię podziału, co ułatwia podawanie mniejszych dawek.

Tak jak w przypadku wszystkich leków przeciwpadaczkowych leczenia klonazepamem nie wolno przerywać nagle, dawki należy stopniowo zmniejszać (patrz punkt 4.4).

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nie należy stosować klonazepamu:

- w przypadku stwierdzonej nadwrażliwości na klonazepam lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów ze stwierdzonym uzależnieniem od produktów leczniczych, narkotyków i alkoholu;

- w śpiączce;
- w ciężkiej niewydolności oddechowej;
- w ciężkiej niewydolności wątroby, ponieważ benzodiazepiny mogą przyspieszać rozwój encefalopatii wątrobowej.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### ***Tolerancja***

Po długotrwałym stosowaniu może wystąpić tolerancja na klonazepam.

##### ***Psychozy***

Benzodiazepiny nie są zalecane w leczeniu pierwszego rzutu zaburzeń psychiatrycznych.

##### ***Myśli i zachowania samobójcze***

Pacjenci z depresją i/lub próbami samobójczymi w wywiadzie powinni być leczeni pod ścisłym nadzorem. W pewnych okolicznościach objawy depresji mogą się nasilić, gdy nie jest stosowane odpowiednie leczenie choroby podstawowej lekami przeciwdepresyjnymi (ryzyko samobójstwa).

Zgłaszano przypadki myśli samobójczych i zachowań samobójczych u pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań dotyczących leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego działania niepożądanego nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększenia ryzyka po podaniu klonazepamu. Dlatego pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować o konieczności uzyskania pomocy medycznej w przypadku wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych.

##### ***Miastenia***

Podobnie jak w przypadku innych substancji działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy i (lub) rozluźniających mięśnie, klonazepam należy stosować ostrożnie u pacjentów z miastenią.

##### ***Jednoczesne stosowanie alkoholu lub leków działających depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy***

Klonazepam nie należy stosować jednocześnie z alkoholem i (lub) lekami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, ponieważ może to nasilać działanie kliniczne klonazepamu i prowadzić do nadmiernej sedacji, aż do śpiączki lub zgonu, a także do klinicznie istotnej depresji oddechowej i (lub) sercowo-naczyniowej (patrz punkty 4.5 i 4.9).

##### ***Nadużywanie i uzależnienie od alkoholu, produktów leczniczych lub narkotyków w wywiadzie***

Zgłaszano przypadki nadużywania klonazepamu u pacjentów uzależnionych od różnych substancji psychoaktywnych. U pacjentów z nadużywaniem alkoholu, produktów leczniczych lub narkotyków w wywiadzie klonazepam można stosować jedynie z zachowaniem najwyższej ostrożności.

Stosowanie benzodiazepin może prowadzić do rozwoju uzależnienia psychicznego i fizycznego (patrz punkt 4.8). Dotyczy to nie tylko niewłaściwego stosowania szczególnie dużych dawek, ale także stosowania produktu w zakresie dawek terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia. Ryzyko to jest również zwiększone u pacjentów z uzależnieniem od alkoholu, produktów leczniczych lub narkotyków w wywiadzie.

W przypadku rozwinięcia się uzależnienia fizycznego nagłemu przerwaniu leczenia będą towarzyszyły objawy odstawienia (patrz poniżej).

##### ***Reakcje psychiczne i paradoksalne***

Wiadomo, że podawanie benzodiazepin może powodować tzw. reakcje paradoksalne, takie jak niepokój ruchowy, nerwowość, drażliwość, agresywność, lęk, urojenia, gniew, koszmary senne, omamy, psychozy, niewłaściwe zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym. Reakcje paradoksalne występują częściej u dzieci i młodzieży, jak również u pacjentów w podeszłym wieku niż u dorosłych.

### **Niepamięć**

Benzodiazepiny mogą powodować niepamięć następczą. Oznacza to, że (zwykle przez kilka godzin) po przyjęciu produktu leczniczego pacjent może wykonywać czynności, o których nie będzie później pamiętał. Efekt amnestyczny może wiązać się z niewłaściwym zachowaniem.

Ryzyko niepamięci następczej zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki (patrz punkt 4.8).

### **Bezdech senny**

Nie zaleca się stosowania benzodiazepin u pacjentów z bezdechem sennym ze względu na możliwy addytywny wpływ na depresję oddechową. Bezdech senny wydaje się występować częściej u pacjentów z padaczką, a związek między bezdechem sennym, występowaniem napadów padaczkowych i niedotlenieniem ponapadowym należy brać pod uwagę w świetle wywołanej przez benzodiazepiny sedacji i depresji oddechowej. Dlatego klonazepam należy stosować u pacjentów z padaczką i bezdechem sennym tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

### **Zaburzenia układu oddechowego**

U pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami układu oddechowego (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc), jak również u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki działające ośrodkowo lub leki przeciwdrgawkowe (przeciwpadaczkowe produkty lecznicze), konieczne jest szczególnie ostrożne indywidualne dostosowanie dawki (patrz także punkt 4.5). Depresja oddechowa może nasilić się w przypadku istniejącej wcześniej niedrożności dróg oddechowych lub uszkodzenia mózgu, bądź w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków powodujących depresję oddechową. Zazwyczaj można uniknąć depresji oddechowej przez ostrożne i indywidualne dostosowanie dawki.

### **Padaczka**

Dawkę klonazepamu należy starannie dostosować do indywidualnych wymagań pacjentów leczonych innymi lekami o działaniu ośrodkowym lub lekami przeciwdrgawkowymi (przeciwpadaczkowymi) (patrz punkt 4.5). U pacjentów z padaczką nie należy nagle przerywać stosowania leków przeciwdrgawkowych, takich jak klonazepam, ponieważ może to wywołać stan padaczkowy. Jeżeli w ocenie lekarza wystąpi potrzeba zmniejszenia dawki klonazepamu lub odstawienia tego leku, powinno się to odbywać stopniowo. W takim przypadku wskazane jest leczenie skojarzone z innym przeciwpadaczkowym produktem leczniczym. W niektórych postaciach padaczki podczas długotrwałego leczenia może zwiększyć się częstość napadów (patrz punkt 4.8).

### **Układ nerwowy i układ mięśniowo-szkieletowy**

Działania niepożądane dotyczące układu nerwowego i mięśni szkieletowych oraz zmęczenie, które są stosunkowo częste i zazwyczaj przemijające, ustępują zwykle samoistnie lub po zmniejszeniu dawki w trakcie leczenia. Można ich częściowo uniknąć przez powolne zwiększanie dawki na początku leczenia (patrz punkt 4.8).

Szczególnie podczas długotrwałego leczenia i w dużych dawkach mogą wystąpić odwracalne zaburzenia, takie jak dyzartria, zaburzenia koordynacji chodu i ruchów (ataksja) lub oczopląs i zaburzenia widzenia (podwójne widzenie).

### **Objawy odstawienia**

Objawy odstawienia mogą wystąpić zwłaszcza po zakończeniu leczenia trwającego długi okres czasu, szczególnie jeśli stosowano duże dawki. Objawami odstawienia mogą być drżenie, pocenie się, pobudzenie, zaburzenia snu i lęk, bóle głowy, biegunka, bóle mięśni, krańcowe stany lękowe, napięcie, niepokój ruchowy, wahania nastroju, splątanie, drażliwość i napady padaczkowe (które mogą być związane z chorobą podstawową). W ciężkich przypadkach mogą wystąpić następujące objawy: utrata poczucia rzeczywistości, depersonalizacja, nadwrażliwość słuchowa, drętwienie i mrowienie kończyn, nadwrażliwość na światło, hałas i kontakt fizyczny, omamy.

Przejściowe objawy odstawienia (zjawisko „z odbicia”) mogą wystąpić również w przypadku nagłego zmniejszenia dawki dobowej lub nagłego przerwania krótszego leczenia.

Ponieważ ryzyko wystąpienia objawów odstawienia jest większe po nagłym przerwaniu leczenia, należy unikać nagłego odstawienia klonazepamu, a leczenie należy zakończyć przez stopniowe zmniejszanie dawki – dotyczy to nawet leczenia krótkotrwałego (patrz punkt 4.2). Ryzyko wystąpienia objawów odstawienia

zwiększa się, gdy benzodiazepiny są stosowane jednocześnie z lekami uspokajającymi stosowanymi w ciągu dnia (tolerancja krzyżowa).

#### ***Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem opioidów***

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Klonafen i opioidów może powodować sedację, depresję oddechową, śpiączkę i zgon. Ze względu na te zagrożenia jednoczesne przepisywanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub podobne leki, na przykład produkt leczniczy Klonafen, z opioidami powinno być zarezerwowane dla pacjentów, u których alternatywne sposoby leczenia nie są możliwe. W przypadku podjęcia decyzji o przepisaniu produktu leczniczego Klonafen jednocześnie z opioidami należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę, a czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy (patrz także ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w punkcie 4.2).

Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i sedacji. W związku z tym zdecydowanie zaleca się poinformowanie pacjentów i ich opiekunów (jeśli dotyczy) o tych objawach (patrz punkt 4.5).

#### ***Dzieci i młodzież***

U niemowląt i małych dzieci klonazepam może zwiększać ilość wydzieliny oskrzelowej i śliny, dlatego konieczne jest monitorowanie pod kątem drożności dróg oddechowych.

#### **Szczególne populacje pacjentów**

##### ***Zaburzenia czynności wątroby***

Pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy leczyć klonazepamem. Benzodiazepiny mogą przyczyniać się do przyspieszenia wystąpienia epizodów encefalopatii wątrobowej w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować szczególną ostrożność, podając klonazepam pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których należy stosować najmniejszą możliwą dawkę.

##### ***Klonazepam należy stosować ostrożnie w następujących grupach pacjentów:***

- pacjenci z przewlekłą niewydolnością oddechową
- pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
- pacjenci z ataksją rdzeniową lub mózdkową
- pacjenci z ostrym zatruciem alkoholem lub substancjami psychoaktywnymi
- pacjenci w podeszłym wieku lub osłabieni.

W takich przypadkach dawkę należy znacznie zmniejszyć.

#### ***Porfiria***

Klonazepam może wykazywać działanie porfirogenne. W związku z tym należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u pacjentów z porfirią.

#### **Lek Klonafen zawiera laktozę.**

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Klonazepam można podawać jednocześnie z jednym lub kilkoma innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. Prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakokinetycznych z tymi innymi produktami leczniczymi jest małe.

Podczas jednoczesnego stosowania innego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego należy uważnie monitorować odpowiedź pacjenta, ponieważ działania niepożądane, takie jak sedacja i apatia, mogą występować częściej. W takim przypadku należy dostosować dawkę każdego produktu leczniczego tak, aby uzyskać pożądane optymalne działanie (patrz punkt 4.2).

### ***Interakcje farmakokinetyczne***

Jednoczesne stosowanie induktorów enzymów wątrobowych, takich jak barbiturany, hydantoina i przeciwpadaczkowe produkty lecznicze: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, lamotrygina oraz, w mniejszym stopniu, walproinian, może przyspieszyć rozkład klonazepamu, zwiększając jego klirens i zmniejszając jego stężenie w osoczu nawet o 38%.

Klonazepam może wpływać na stężenie fenytoiny w osoczu. Ze względu na dwukierunkowy charakter interakcji klonazepamu z fenytoiną stwierdzono, że stężenie fenytoiny nie zmienia się, wzrasta lub zmniejsza się po jednoczesnym podaniu z klonazepamem, zależnie od dawki i indywidualnych czynników zależnych od pacjenta.

Klonazepam może zmieniać stężenie prymidonu w osoczu (zwykle jest ono zwiększone).

Dlatego podczas jednoczesnego stosowania fenytoiny lub prymidonu należy monitorować stężenie tych substancji czynnych w osoczu.

Sam klonazepam nie indukuje enzymów odpowiedzialnych za własny metabolizm. Enzymy biorące udział w metabolizmie klonazepamu nie zostały jeszcze jednoznacznie zidentyfikowane, ale obejmują one CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4 (np. flukonazol) mogą wpływać na metabolizm klonazepamu oraz powodować jego nadmierne stężenie i działanie.

Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny sertralina (słaby induktor CYP3A4) i fluoksetyna (inhibitor CYP2D6) oraz przeciwpadaczkowy produkt leczniczy felbamat (inhibitor CYP2C19; induktor CYP3A4) nie wpływają na farmakokinetykę klonazepamu podczas jednoczesnego podawania.

### ***Interakcje farmakodynamiczne***

Stosowanie klonazepamu w skojarzeniu z walproinianem czasami wiązano z rozwojem stanu padaczkowego napadów nieświadomości.

Podczas jednoczesnego stosowania klonazepamu z innymi środkami działającymi depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, jak również z alkoholem, może wystąpić nasilenie sedacji i depresji krążeniowo-oddechowej. Pacjenci leczeni klonazepamem powinni unikać spożywania alkoholu (patrz punkty 4.4 i 4.9).

W przypadku terapii skojarzonej z produktami leczniczymi działającymi ośrodkowo dawkowanie każdego z produktów leczniczych należy dostosować tak, aby uzyskać optymalny efekt terapeutyczny.

### **Opioidy**

Jednoczesne stosowanie leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub leków podobnych, np. klonazepamu, z opioidami zwiększa ryzyko sedacji, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu z powodu addytywnego działania hamującego czynność OUN. Dawka i czas trwania jednoczesnego leczenia powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Klonazepam można stosować w okresie ciąży tylko w przypadku wyraźnych wskazań.

Na podstawie danych z badań przedklinicznych nie można wykluczyć, że klonazepam może powodować wady wrodzone. Z oceny epidemiologicznej wynika, że leki przeciwdrgawkowe mają działanie teratogenne. Trudno jednak ustalić na podstawie opublikowanych sprawozdań epidemiologicznych, który produkt leczniczy lub skojarzenie produktów leczniczych odpowiada za wady u noworodków. Istnieje również możliwość, że inne czynniki, np. czynniki genetyczne lub sama padaczka, mogą odgrywać większą rolę w rozwoju wad wrodzonych niż farmakoterapia. W związku z powyższym produkt leczniczy należy podawać kobietom w ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem dla płodu. Kobiety zdolne do posiadania potomstwa, którym przepisano klonazepam, należy poinformować, aby zgłosiły się do lekarza w razie planowania lub podejrzenia ciąży.

Jeśli leczenie klonazepamem jest absolutnie konieczne, w okresie ciąży, szczególnie w pierwszym trymestrze, klonazepam należy stosować w najmniejszej dawce kontrolującej napady padaczkowe i w miarę możliwości należy unikać jego jednoczesnego stosowania z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi.

Należy wziąć pod uwagę, że ciąża może spowodować pogorszenie padaczki.

Leczenia klonazepamem nie należy przerywać w okresie ciąży bez zgody lekarza, ponieważ nagłe przerwanie leczenia lub niekontrolowane zmniejszenie dawki może prowadzić do wystąpienia napadów padaczkowych podczas ciąży, które mogą zaszkodzić matce lub nienarodzonemu dziecku.

U niemowląt urodzonych przez matki przyjmujące benzodiazepiny w czasie ciąży przez dłuższy czas może rozwinąć się uzależnienie fizyczne. U dzieci tych występują objawy odstawienia w okresie poporodowym. Istnieją doniesienia o przypadkach wad rozwojowych i upośledzenia umysłowego u dzieci poddanych w okresie prenatalnym ekspozycji na benzodiazepiny po przedawkowaniu lub zatruciu.

Gdy z ważnych powodów klonazepam jest podawany w dużych dawkach w późnej ciąży lub podczas porodu, należy spodziewać się działań u płodu, takich jak nieregularny rytm serca, lub u noworodka, takich jak łagodna niewydolność oddechowa, hipotermia, zmniejszenie napięcia mięśniowego, niedociśnienie tętnicze i osłabienie odruchu ssania (zespół wiotkiego niemowlęcia). W przypadku benzodiazepin niezbyt często zgłaszano przypadki wystąpienia objawów odstawienia u noworodków.

#### Karmienie piersią

Klonazepam przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. W związku z tym klonazepam nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku konieczności zastosowania klonazepamu należy przerwać karmienie piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Klonazepam stosowany nawet zgodnie z zaleceniami może zmieniać zdolność reagowania w stopniu ograniczającym zdolność aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem. W związku z tym należy unikać prowadzenia pojazdów, obsługiwanie maszyn i wykonywania innych niebezpiecznych czynności całkowicie lub przynajmniej przez kilka pierwszych dni leczenia. Lekarz prowadzący powinien w każdym przypadku podjąć decyzję, biorąc pod uwagę indywidualną reakcję pacjenta i stosowane dawkowanie (patrz punkty 4.5 i 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Do oceny działań niepożądanych zastosowano następujące kategorie częstości występowania:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )

Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

<b>Często</b>	<b>Rzadko</b>	<b>Bardzo rzadko</b>	<b>Częstość nieznana</b>
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>			
	małopłytkowość		
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
		anafilaksja	reakcje alergiczne
<i>Zaburzenia psychiczne</i>			
	zmiany libido		zaburzenia emocjonalne i zaburzenia nastroju, stan splątania i dezorientacja, depresja (może być również związana z chorobą podstawową), reakcje paradoksalne, takie jak: niepokój ruchowy, pobudzenie, drażliwość, agresywność, nerwowość, wrogość, lęk, zaburzenia snu, urojenia, gniew, koszmary senne, niezwykle sny, omamy, psychozy, hiperkinezja, niewłaściwe zachowanie i inne behawioralne działania niepożądane

Często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
zaburzenia koncentracji, senność, wydłużenie czasu reakcji, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zawroty głowy, ataksja	bóle głowy	napady uogólnione	odwracalne zaburzenia, takie jak spowolnienie mowy lub niewyraźna mowa (dyzartria), zaburzenia koordynacji chodu i ruchów (ataksja), niepamięć następcza i działanie amnestyczne, które mogą być związane z niewłaściwym zachowaniem, zwiększenie częstości występowania niektórych rodzajów padaczki
<i>Zaburzenia oka</i>			
oczopląs			odwracalne zaburzenia widzenia (podwójne widzenie)
<i>Zaburzenia serca</i>			
			niewydolność serca, w tym zatrzymanie akcji serca
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>			
			depresja oddechowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>			
	nudności, dolegliwości w nadbrzuszu		
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
	pokrzywka, świąd, wysypka, przemijające wypadanie włosów, zaburzenia pigmentacji		
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>			
osłabienie mięśni			
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>			
	nieutrzymanie moczu		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			
	zaburzenia erekcji		
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>			
męczliwość (zmęczenie, znużenie)			
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>			
			upadki i złamania (zwiększone ryzyko u pacjentów przyjmujących leki uspokajające lub alkohol, a także u osób w podeszłym wieku)



## Opis wybranych działań niepożądanych

Dane z piśmiennictwa wskazują, że stosowanie benzodiazepin może zwiększać ryzyko zapalenia płuc.

Klonazepam może powodować uzależnienie pierwotne. Ryzyko rozwoju uzależnienia występuje już podczas codziennego stosowania przez kilka tygodni (patrz punkt 4.4). Po zakończeniu leczenia klonazepamem mogą wystąpić objawy odstawienia (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

#### **Zaburzenia endokrynologiczne**

Zgłaszano pojedyncze przypadki odwracalnego przedwczesnego rozwoju drugorzędowych cech płciowych u dzieci (niepełne przedwczesne dojrzewanie płciowe).

#### **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Zwiększanie ilości wydzieliny oskrzelowej i śliny u niemowląt i małych dzieci (patrz punkt 4.4).

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Benzodiazepiny często powodują senność, ataksję, dyzartrię i oczopląs. Przedawkowanie klonazepamu stosowanego w monoterapii rzadko zagraża życiu, ale może prowadzić do arefleksji, bezdechu, niedociśnienia tętniczego, depresji krążeniowo-oddechowej i śpiączki. Jeśli wystąpi śpiączka, zazwyczaj trwa tylko kilka godzin, ale – szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku – może również być przedłużona i okresowa. Napady padaczkowe mogą występować z większą częstością, szczególnie u pacjentów, u których stężenia leku w osoczu przekraczają wartości terapeutyczne (patrz punkt 5.2). Depresyjne działanie benzodiazepin na układ oddechowy nasila istniejące wcześniej zaburzenia układu oddechowego i w związku z tym są one poważniejsze u pacjentów z chorobami dróg oddechowych.

Benzodiazepiny nasilają działanie innych substancji działających ośrodkowo, w tym alkoholu.

### Leczenie

Należy monitorować podstawowe parametry życiowe pacjenta i wdrożyć leczenie wspomagające w zależności od stanu klinicznego pacjenta. Pacjenci mogą wymagać leczenia objawowego w szczególności z powodu działania na układ krążeniowo-oddechowy lub działania na ośrodkowy układ nerwowy.

Po przedawkowaniu klonazepamu należy zapobiegać dalszemu wchłanianiu, stosując odpowiednią metodę, taką jak np. podanie węgla aktywowanego, w ciągu pierwszych 1–2 godzin. U pacjentów sennych leczonych węglem aktywowanym konieczne jest zachowanie drożności dróg oddechowych. W przypadku zatrucia mieszanego można rozważyć płukanie żołądka, jednak nie jest to środek rutynowy.

### Uwaga

Antagonista benzodiazepin flumazenil **nie jest wskazany** do stosowania u pacjentów z padaczką leczonych benzodiazepinami. Antagonizm działania benzodiazepin u tych pacjentów może wywołać napady padaczkowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, pochodne benzodiazepiny  
Kod ATC: N03AE01

Działanie ośrodkowe benzodiazepin polega na nasilaniu neuroprzebieżności GABA-ergicznego w synapsach hamujących. W obecności benzodiazepin zwiększa się powinowactwo receptora GABA do neuroprzebieżników w wyniku pozytywnej modulacji allosterycznej, co prowadzi do nasilenia działania uwolnionego GABA na napływ jonów chlorkowych przez błonę postsynaptyczną.

Klonazepam, tak jak inne benzodiazepiny, wykazuje właściwości uspokajające, nasenne, przeciwłękowe, rozluźniające mięśnie i przeciwdrgawkowe. Działanie przeciwdrgawkowe jest bardziej zaznaczone niż inne działania leku.

Mechanizm działania opiera się na wzmocnieniu mechanizmów hamujących, występujących naturalnie w OUN, w których uczestniczy neuroprzebieżnik GABA (kwas  $\gamma$ -aminomasłowy). Istnieją również dane z badań na zwierzętach wykazujące dodatkowe działanie klonazepamu na serotoninę. Dane z badań na zwierzętach oraz badania elektroencefalograficzne u ludzi wykazały, że klonazepam szybko tłumia wiele rodzajów aktywności napadowej, w tym wyładowania iglicy z falą w napadach nieświadomości (typu petit mal), wyładowania iglicy z falą wolną, uogólnione wyładowania iglicy z falą, iglice w okolicy skroniowej lub w innych lokalizacjach oraz nieregularne iglice i fale.

Uogólnione nieprawidłowości w zapisie EEG tłumione są szybciej niż zmiany ogniskowe w zapisie EEG. Na podstawie tych wyników klonazepam wykazuje korzystne działanie w leczeniu padaczki uogólnionej i ogniskowej.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### Wchłanianie

Po doustnym przyjęciu klonazepamu w tabletkach klonazepam wchłania się szybko i prawie całkowicie. Maksymalne stężenie klonazepamu w osoczu występuje w ciągu 1–4 godzin. Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi około 25 minut.

Bezwzględna biodostępność klonazepamu wynosi około 90%, ale z dużymi różnicami osobniczymi. Tabletki i roztwór doustny klonazepamu są biorównoważne pod względem stopnia wchłaniania klonazepamu, chociaż maksymalne stężenie w osoczu jest niższe w przypadku tabletek i osiągnięte nieco później niż w przypadku roztworu doustnego.

Stężenie klonazepamu w osoczu w stanie stacjonarnym w przypadku schematu dawkowania raz na dobę jest trzykrotnie większe niż po podaniu pojedynczej dawki doustnej. Przewidywane współczynniki kumulacji dla schematów dawkowania dwa i trzy razy na dobę wynoszą odpowiednio 5 i 7. Po wielokrotnym podaniu doustnym dawki 2 mg trzy razy na dobę, stężenie klonazepamu w osoczu w stanie stacjonarnym przed podaniem dawki wynosiło średnio 55 ng/mL. Zależność stężenia klonazepamu w osoczu od dawki jest liniowa. Docelowe stężenia przeciwdrgawkowe klonazepamu w osoczu wynoszą od 20 do 70 ng/mL. Ciężkie działania toksyczne, prowadzące u niektórych pacjentów do zwiększenia częstości napadów padaczkowych, zgłaszano przy stężeniach w osoczu w stanie stacjonarnym większych niż 100 ng/mL.

#### Dystrybucja

Klonazepam jest szybko dystrybuowany do różnych narządów i tkanek, z preferencyjnym wychwytem przez struktury mózgu.

Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 0,5–1 godziny. Objętość dystrybucji wynosi 3 l/kg. Wiązanie z białkami osocza wynosi 82%–86%.

#### Metabolizm

Klonazepam jest intensywnie metabolizowany przez redukcję do 7-amino-klonazepamu i N-acetylację do 7-acetamido-klonazepamu. Dochodzi również do hydroksylacji w pozycji C-3. Wątrobowy cytochrom P450 3A4 bierze udział w nitroredukcji klonazepamu do nieaktywnych farmakologicznie metabolitów.

Około 50–70% dawki klonazepamu jest wydalane z moczem, a 10–30% z kałem w postaci metabolitów.

Wydalenie nerkowe niezmienionego klonazepamu wynosi zazwyczaj mniej niż 2% podanej dawki. Metabolity klonazepamu są obecne w moczu zarówno w postaci wolnej, jak i sprzężonej (glukuronid i siarczan).

#### Eliminacja

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji jest niezależny od podanej dawki i wynosi 30–40 godzin. Klirens klonazepamu wynosi około 55 mL/min, niezależnie od płci. Jednak wartości klirensu ulegały normalizacji w zależności od masy ciała wraz ze wzrostem masy ciała.

#### Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na farmakokinetykę klonazepamu. Z tego względu nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stopień wiązania klonazepamu z białkami osocza u pacjentów z marskością wątroby znacznie się różni od obserwowanego u osób zdrowych (wolna frakcja  $17,1 \pm 1,0\%$  w porównaniu z  $13,9 \pm 0,2\%$ ). Chociaż wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę klonazepamu nie został dokładnie zbadany, doświadczenia z inną blisko związaną nitrobenzodiazepiną (nitrazepamem) wskazują, że klirens niezwiązanego klonazepamu może być zmniejszony w marskości wątroby.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie badano farmakokinetyki klonazepamu u osób w podeszłym wieku.

##### Dzieci i młodzież

Na ogół kinetyka eliminacji u dzieci i młodzieży jest porównywalna do obserwowanej u dorosłych. Po podaniu dzieciom i młodzieży dawek terapeutycznych (0,03–0,11 mg/kg mc.) stężenia w surowicy mieściły się w takim samym zakresie (13–72 ng/mL) jak stężenia skuteczne u dorosłych.

U noworodków po podaniu dawek 0,10 mg/kg mc. stężenia mieściły się w zakresie od 28 do 117 ng/mL pod koniec krótkiej infuzji i zmniejszyły się do 18–60 ng/mL po 30 minutach. Dawki te były tolerowane bez istotnych działań niepożądanych. U noworodków wartości klirensu zależą od wieku pourodzeniowego.

Wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji u noworodków są takie same jak u dorosłych.

U dzieci wartości klirensu wynoszą  $0,42 \pm 0,32$  mL/min/kg mc. (wiek 2–18 lat) i  $0,88 \pm 0,4$  mL/min/kg mc. (wiek 7–12 lat). Wartości te zmniejszały się wraz ze zwiększeniem masy ciała. Dieta ketogeniczna u dzieci i młodzieży nie wpływa na stężenie klonazepamu w osoczu.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono 2-letnich badań rakotwórczości dla klonazepamu. Jednak w 18-miesięcznym badaniu toksyczności przewlekłej u szczurów nie zaobserwowano związanych z leczeniem zmian histopatologicznych do najwyższej badanej dawki wynoszącej 300 mg/kg mc./dobę.

#### Działanie mutagenne

W badaniach genotoksyczności z wykorzystaniem systemów bakteryjnych z aktywacją metaboliczną *in vitro* lub zależną od gospodarza nie wykazano potencjału genotoksycznego klonazepamu.

#### Szkodliwy wpływ na rozrodczość

Badania płodności i ogólnej zdolności rozrodczej u szczurów wykazały zmniejszony wskaźnik ciąży i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu dawek wynoszących 10 i 100 mg/kg mc./dobę.

#### Teratogenność

Nie zaobserwowano niekorzystnego wpływu na matkę lub zarodek i płód ani u myszy, ani u szczurów po doustnym podawaniu klonazepamu w okresie organogenezy w dawkach wynoszących odpowiednio do 20 lub 40 mg/kg mc./dobę.

W kilku badaniach na szczurach, którym podawano klonazepam w dawce do 20 mg/kg mc./dobę, zaobserwowano niską, niezależną od dawki częstość występowania podobnego wzorca wad wrodzonych (rozszczerp podniebienia, otwarte powieki, łączenie segmentów mostka płodowego i wady kończyn).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna typu 102  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Blistry przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
14, 20, 30, 50, 60, 100 tabletek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna  
ul. A. Fleminga 2  
03-176 Warszawa

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Klonafen, 0,5 mg  
Pozwolenie nr

Klonafen, 2 mg  
Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Klonafen, 0,5 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Klonafen, 2 mg

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**