

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Clonazepam EG 2,5 mg/ml gocce orali soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml (25 gocce) della soluzione gocce contiene: clonazepam 2,5 mg.
Eccipienti con effetti noti: sodio (come saccarina sodica), propilene glicole (E1520).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Clonazepam EG è indicato per la maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino.
In particolare:

- piccolo male tipico o atipico;
- crisi tonico-cloniche generalizzate, primarie o secondarie;
- stato di male in tutte le sue espressioni cliniche.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Clonazepam EG è essenzialmente individuale e dipende in primo luogo dall'età del paziente. Essa va stabilita caso per caso sulla base della risposta clinica e della tolleranza.

Per evitare all'inizio del trattamento la comparsa di effetti indesiderati, è indispensabile aumentare progressivamente la dose giornaliera finché non sia stata raggiunta la dose di mantenimento.

Dosi indicative di mantenimento aumentabili senza inconvenienti in caso di necessità:

	dose in mg	= gocce (1 ml =25 gocce)
neonati	0,5-1	5-10
bambini piccoli	1,5-3	15-30
bambini in età scolare	3-6	30-60

Nei limiti del possibile la dose giornaliera deve essere ripartita nelle 24 ore in 3-4 somministrazioni.

La dose di mantenimento va raggiunta dopo 3-4 settimane di trattamento.

L'utilizzo delle gocce facilita l'adattamento della posologia alle esigenze individuali e agevola il frazionamento in 3-4 somministrazioni della dose totale giornaliera (1 goccia = 0,1 mg di sostanza attiva).

Le gocce devono essere somministrate con un cucchiaino e possono essere mescolate con acqua, tè o succo di frutta.

Insufficienza renale

La sicurezza e l'efficacia di clonazepam in pazienti con insufficienza renale non sono state studiate, tuttavia, sulla base dei criteri farmacocinetici, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

I pazienti con severa compromissione epatica non devono essere trattati con clonazepam (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con compromissione epatica da media a moderata devono ricevere la dose più bassa possibile.

Epilessia

Clonazepam può essere somministrato con uno o più agenti antiepilettici. In questi casi la dose di ciascun medicinale deve essere regolata in modo da ottenere l'effetto ottimale.

Come con tutti gli antiepilettici, il trattamento con clonazepam non deve essere interrotto improvvisamente, ma deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.8).

Modo di impiego del flacone-contagocce

Tenere il flacone verticalmente, con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, capovolgere il flacone più volte, o agitare delicatamente.

Attenzione: non versare Clonazepam EG gocce in bocca direttamente dal flacone.
Dopo ogni apertura assicurarsi che il contagocce sia bloccato sul collo del flacone.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'impiego di Clonazepam EG è controindicato in pazienti che presentino compromissione epatica severa, dal momento che le benzodiazepine possono far precipitare l'encefalopatia epatica.

- Può essere impiegato in soggetti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia adeguata, ma è controindicato nel glaucoma acuto ad angolo chiuso;
- il prodotto è inoltre controindicato nella insufficienza renale severa e nella insufficienza respiratoria severa;
- non somministrare nel primo trimestre di gravidanza;
- Clonazepam EG non deve essere usato nei pazienti in coma, o in pazienti con noto abuso di sostanze farmacologiche, droghe o alcol.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento con clonazepam può verificarsi una perdita di efficacia.

Compromissione epatica:

Le benzodiazepine hanno un ruolo contributivo nel precipitare episodi di encefalopatia epatica nella compromissione epatica severa. È necessario prestare particolare cautela quando si somministra Clonazepam EG a pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 4.3).

SNC, psicosi e depressione:

Clonazepam EG deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con atassia.

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica.

In diverse situazioni sono stati riportati nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo di farmaci antiepilettici ha evidenziato un lieve aumentato rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per clonazepam.

Quindi, i pazienti che presentano segni di ideazione e comportamento suicidari devono essere monitorati e in tal caso un trattamento appropriato deve essere considerato. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati di prestare attenzione nel caso dovessero presentarsi tali segni.

I pazienti con una storia di depressione o di tentato suicidio devono essere mantenuti sotto stretta osservazione.

Miastenia grave:

Come con qualsiasi sostanza che abbia proprietà deprimenti del SNC e/o miorilassanti, bisogna prestare particolare attenzione quando si somministra Clonazepam EG a pazienti affetti da miastenia grave.

Reazioni psichiatriche e "paradosse":

È noto che, quando si usano le benzodiazepine, possono verificarsi reazioni paradosse, come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati ed altri effetti negativi sul comportamento. Se questo si dovesse verificare, l'uso del farmaco deve essere interrotto. Le reazioni paradosse si presentano più facilmente nei bambini e negli anziani.

Il rischio dei sintomi da interruzione è aumentato quando le benzodiazepine sono usate con i sedativi giornalieri (tolleranza crociata).

Patologie respiratorie:

A causa della possibile depressione respiratoria, Clonazepam EG dovrebbe essere impiegato con prudenza in pazienti con malattie respiratorie croniche (ad es. malattie polmonari ostruttive croniche).

La dose di Clonazepam EG deve essere prontamente aggiustata sulla base dei requisiti individuali nei pazienti con preesistente malattia dell'apparato respiratorio (ad es. malattia polmonare ostruttiva cronica) o del fegato e in pazienti sottoposti a trattamento con altri farmaci ad azione centrale (vedere paragrafo 4.5). Gli effetti sull'apparato respiratorio possono essere aggravati da una preesistente ostruzione delle vie aeree o da un danno celebrale o se sono stati somministrati altri farmaci in grado di deprimere la respirazione. Di regola, questo effetto può essere evitato da un aggiustamento individuale della dose.

Epilessia:

La dose di Clonazepam EG deve essere prontamente aggiustata sulla base dei requisiti individuali nei pazienti sottoposti a trattamento con altri farmaci ad azione centrale o agenti anti-convulsivanti (antiepilettici) (vedere paragrafo 4.5). Se impiegato in soggetti che presentano varie forme di convulsioni, Clonazepam EG può aumentare l'incidenza o indurre la comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate (grande male). Si può perciò rendere necessaria l'aggiunta di anticonvulsivanti adeguati oppure l'aumento di dosaggio degli stessi. L'uso concomitante di acido valproico e di clonazepam può produrre stato di assenza.

Soggetti predisposti, se trattati con clonazepam a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza, così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ed atarassica.

Nei pazienti epilettici i farmaci anticonvulsivanti compreso il Clonazepam EG non devono essere interrotti improvvisamente in quanto possono precipitare la malattia epilettica.

Quando, a giudizio del clinico, emerge la necessità di ridurre la dose o di interromperla, questo deve essere fatto gradualmente. In tali casi è indicata una combinazione con altri farmaci antiepilettici.

In alcune forme di epilessia è possibile un aumento della frequenza delle convulsioni (vedere paragrafo 4.8) nel trattamento a lungo termine.

Di regola, ai pazienti epilettici non è permesso guidare. Anche se adeguatamente controllati con Clonazepam EG, deve essere ricordato che ogni aumento del dosaggio o cambiamento dei tempi di assunzione possono modificare le reazioni dei pazienti in funzione della suscettibilità individuale (vedere paragrafo 4.7).

Abuso e dipendenza:

L'uso delle benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica (vede paragrafo 4.8). L'abuso è stato segnalato in pazienti poliabusatori.

Il trattamento prolungato o ad alta dose, può condurre a disturbi reversibili quali disartria, ridotta coordinazione dei movimenti, disturbi dell'andatura (atassia), nistagmo e visione doppia (diplopia).

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Durante il trattamento a lungo termine, i sintomi d'astinenza possono svilupparsi dopo un lungo periodo, specialmente con dosi elevate o se la dose giornaliera viene ridotta rapidamente o se il trattamento viene interrotto improvvisamente.

I sintomi includono tremore, sudorazione, agitazione, disturbi del sonno e ansia, cefalea, diarrea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, irrequietezza, modificazioni dell'umore, confusione, irritabilità e crisi convulsive epilettiche che possono essere associate alla patologia sottostante. Nei casi severi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico o allucinazioni.

Poiché il rischio di sintomi d'astinenza è maggiore dopo l'interruzione improvvisa del trattamento, la sospensione brusca del farmaco deve essere evitata ed il trattamento, anche se solo di breve durata, deve essere terminato attraverso una riduzione graduale della dose giornaliera.

Amnesia:

Il rischio di amnesia anterograda che può verificarsi con l'utilizzo delle benzodiazepine a dosi terapeutiche, aumenta per i dosaggi più alti. L'effetto amnesico può essere associato con anomalie del comportamento e in certe forme un aumento della frequenza delle convulsioni.

Apnea del sonno:

Le benzodiazepine non sono raccomandate nei pazienti con apnea del sonno, per i possibili effetti aggiuntivi sulla depressione respiratoria.

L'apnea del sonno sembra essere più comune nei pazienti con epilessia e deve essere tenuta in considerazione la relazione tra apnea del sonno, il verificarsi di crisi convulsive e l'ipossia post-ictale, alla luce della depressione respiratoria e della sedazione indotta da benzodiazepine. Pertanto, Clonazepam EG deve essere utilizzato nei pazienti epilettici con apnea del sonno solo quando il beneficio atteso supera il rischio potenziale.

- Clonazepam EG può essere impiegato in soggetti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia adeguata, ma è controindicato nel glaucoma acuto ad angolo chiuso (vedere paragrafo 4.3).

Come tutti i farmaci di questa classe, Clonazepam EG può, in funzione del dosaggio, della somministrazione e della suscettibilità individuale, modificare le reazioni dei pazienti.

Uso concomitante di alcool/deprimenti del SNC:

L'uso concomitante di Clonazepam EG con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato. Tale uso concomitante potrebbe aumentare gli effetti clinici di Clonazepam EG, tra i quali possibile sedazione profonda (che può portare al coma e alla morte) e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5 e 4.9).

Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi:

L'uso concomitante di CLONAZEPAM EG e oppioidi può comportare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di sedativi quali benzodiazepine e farmaci correlati come CLONAZEPAM EG e oppioidi deve essere limitata ai pazienti nei quali non è

possibile ricorrere a opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere CLONAZEPAM EG in concomitanza con degli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. In tal senso, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che prestano loro assistenza (ove applicabile) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

L'alcool sotto qualsiasi forma può provocare, indipendentemente dalla terapia, crisi epilettiche; è perciò indispensabile che i pazienti sotto trattamento con Clonazepam EG si astengano dal consumare bevande alcoliche. Associato a Clonazepam EG, l'alcool può alterare gli effetti del farmaco, compromettere i risultati del trattamento o provocare reazioni secondarie non prevedibili.

Storia clinica di abuso di alcol o di farmaci

Soggetti tendenti alla tossicodipendenza, come ad esempio gli alcolizzati e i tossicomani, dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo quando assumono Clonazepam EG, per la loro predisposizione a sviluppare abitudine e dipendenza.

Clonazepam EG deve essere usato con estrema cautela in pazienti con storia di abuso di alcool e farmaci.

Porfiria:

Clonazepam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con porfiria, perché potrebbe avere un effetto porfirigenico.

Pazienti anziani:

Gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sembrano essere maggiori nei pazienti anziani rispetto ai giovani, anche a concentrazioni plasmatiche simili di benzodiazepine, probabilmente per le differenze relate all'età nell'interazione farmaco-recettore, nei meccanismi post-recettoriali e nella funzione d'organo.

Uso pediatrico:

Nei neonati e nei bambini Clonazepam EG può causare un aumento della produzione di saliva e di secrezioni bronchiali. Quindi particolare attenzione deve essere posta nel mantenere le vie respiratorie pervie.

Altre avvertenze speciali e precauzioni d'impiego:

Poiché Clonazepam EG può determinare un aumento della salivazione, si dovrà tener conto di quest'aspetto prima di prescrivere il farmaco a pazienti che abbiano difficoltà a controllare le secrezioni.

Durante terapia protratta con Clonazepam EG è consigliabile effettuare periodici esami emocromocitometrici e test di funzionalità epatica.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

Clonazepam EG deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con apnea notturna, insufficienza polmonare cronica o danno della funzione renale ed epatica, negli anziani, nei soggetti debilitati. In questi casi la dose deve essere generalmente ridotta.

Poiché i metaboliti di Clonazepam EG vengono escreti per via urinaria, allo scopo di evitarne un eccessivo accumulo il farmaco dovrebbe essere somministrato con prudenza in pazienti con compromissione della funzione renale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Clonazepam EG può essere somministrato con uno o più agenti antiepilettici. La probabilità di interazioni farmacocinetiche con questi altri medicinali è bassa.

Ciò nonostante, l'aggiunta di un ulteriore farmaco antiepilettico al regime terapeutico dei pazienti dovrebbe prevedere una pronta valutazione della risposta al trattamento a causa di effetti indesiderati più probabili quali sedazione ed apatia. In tali casi, la dose di ciascun farmaco deve essere aggiustata al fine di ottenere l'effetto desiderato ottimale.

Interazioni farmacocinetiche tra farmaci

I farmaci antiepilettici fenitoina, fenobarbital, carbamazepina lamotrigina e in misura minore valproato possono aumentare la clearance di clonazepam riducendone quindi le concentrazioni plasmatiche fino al 38% in caso di trattamenti di combinazione.

Clonazepam EG potrebbe influenzare le concentrazioni di fenitoina. Considerata la natura bi-direzionale dell'interazione clonazepam-fenitoina, sono stati trovati livelli di fenitoina immutati, aumentati o diminuiti dopo la co-somministrazione con Clonazepam EG, in base al dosaggio e a fattori relativi al paziente.

Il concomitante trattamento con primidone, può modificare le concentrazioni plasmatiche del primidone (solitamente aumentati).

Clonazepam EG non induce gli enzimi responsabili del suo metabolismo. L'aggiunta di un ulteriore farmaco antiepilettico al regime terapeutico dei pazienti dovrebbe prevedere una pronta valutazione della risposta al trattamento a causa di effetti indesiderati più probabili quali sedazione ed apatia. In tali casi, la dose di ciascun farmaco deve essere aggiustata al fine di ottenere l'effetto desiderato ottimale.

Gli enzimi coinvolti nel metabolismo di Clonazepam EG non sono stati chiaramente identificati, ma comprendono il CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) possono ridurre il metabolismo di Clonazepam EG e portare a concentrazioni ed effetti esagerati.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, come la sertralina (debole induttore del CYP3A4), la fluoxetina (inibitore del CYP2D6) e il farmaco anti-epilettico felbamato (inibitore del CYP2C19, induttore del CYP3A4), non alterano i parametri farmacocinetici di clonazepam in caso di associazione.

Interazioni farmacodinamiche tra farmaci

Quando Clonazepam EG è usato in associazione a farmaci che deprimono il SNC, compreso l'alcol, possono aumentare gli effetti collaterali come l'effetto sedativo e la depressione cardio-respiratoria.

L'alcol deve essere evitato in pazienti che ricevono Clonazepam EG (vedere paragrafo 4.4).

Per le avvertenze relative ad altri farmaci che deprimono il SNC, incluso l'alcol, vedere il paragrafo 4.9.

Oppioidi:

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come CLONAZEPAM EG con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte, a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. La dose e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza; nell'ulteriore periodo, così come nella prima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza. Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico; quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3).

Dalle valutazioni epidemiologiche vi è evidenza che i farmaci anticonvulsivanti abbiano effetto teratogeno. In ogni caso, è difficile determinare, sulla base dei reports epidemiologici pubblicati, quale farmaco o combinazione di farmaci sia responsabile dei difetti nei neonati.

Esiste anche la possibilità che altri fattori, ad esempio fattori genetici o la stessa condizione epilettica, possano essere più importanti della terapia farmacologica nel portare a difetti della nascita. In considerazione di questo, il medicinale deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il rischio per il feto.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Durante la gravidanza, Clonazepam EG può essere somministrato solo se strettamente necessario. La somministrazione di alte dosi nell'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio può causare irregolarità nel battito cardiaco del nascituro e ipotermia, ipotonia, moderata depressione respiratoria e scarso nutrimento nel neonato.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

A seguito di uso di benzodiazepine sono stati riportati occasionalmente sintomi d'astinenza nei neonati.

Allattamento

Poiché il principio attivo di Clonazepam EG passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Poiché Clonazepam EG determina effetti depressivi a livello del SNC, i pazienti trattati con questo farmaco dovrebbero astenersi dalle occupazioni che richiedono un alto grado di vigilanza, come ad esempio l'operare su macchinari o la guida di autoveicoli.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più frequenti di Clonazepam EG sono riferibili ad un'azione depressiva sul SNC. L'esperienza ha dimostrato che circa il 50% dei pazienti accusa sonnolenza e circa il 30% atassia: in alcuni casi questi disturbi possono diminuire con il passare del tempo.

Turbe del comportamento sono state rilevate nel 25% dei pazienti circa. Altri effetti indesiderati sono elencati per sistema.

Disturbi del sistema immunitario: sono stati riportati con le benzodiazepine reazioni allergiche e rari casi di anafilassi. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Patologie endocrine: sono stati riportati casi isolati di sviluppo reversibile delle caratteristiche sessuali secondarie premature nei bambini (pubertà precoce incompleta).

Disturbi psichiatrici: sono stati osservati disturbi dello stato emotivo e dell'umore, alterazione della concentrazione, disturbi della memoria, agitazione, stato confusionale, disorientamento. In pazienti trattati

con Clonazepam EG può manifestarsi depressione che può anche essere associata con la patologia sottostante.

Sono state osservate reazioni paradosse: irrequietezza, irritabilità, aggressività, stato di agitazione, nervosismo, ostilità, ansia, disturbi del sonno, delirio, collera, incubi e sogni anormali, allucinazioni, psicosi, iperattività, comportamenti inappropriati e altri comportamenti negativi.

In questi casi, l'uso del farmaco dovrebbe essere interrotto. Le reazioni paradosse sono più probabili nei bambini e negli anziani.

In rari casi può manifestarsi un cambio della libido.

Patologie del sistema nervoso: alterazione dell'attenzione, sonnolenza, rallentamento delle reazioni, ipotonia muscolare, tremore, vertigini, atassia (vedere paragrafo 4.4).

Questi effetti indesiderati possono avvenire abbastanza frequentemente e sono di norma transitori e generalmente scompaiono spontaneamente in corso di trattamento o con riduzione del dosaggio. Possono essere parzialmente prevenuti incrementando il dosaggio lentamente ad inizio del trattamento.

Sono stati osservati rari casi di cefalea.

Sono stati osservati casi molto rari di crisi generalizzate.

Si possono verificare disturbi reversibili, quali disartria, ridotta coordinazione motoria e dell'andatura (atassia) e nistagmo (vedere paragrafo 4.4).

Amnesia anterograda ed effetti amnesici, i quali possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Un aumento della frequenza di convulsioni con certe forme di epilessia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie dell'occhio: si possono verificare disturbi reversibili della visione (diplopia) (vedere paragrafo 4.4).

Comune: nistagmo.

Patologie cardiache: palpitazioni, è stata riportata insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: può verificarsi depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4).

Questo effetto può essere aggravato da una pre-esistente ostruzione delle vie aeree o da un danno celebrale o se sono stati somministrati altri farmaci in grado di deprimere la respirazione. Di regola, questo effetto può essere evitato attraverso un aggiustamento individuale della dose.

Congestione toracica, rinorrea, disturbi del respiro, ipersecrezione delle vie respiratorie superiori.

Nei neonati e nei bambini, aumentata produzione di saliva o di secrezione.

Patologie gastrointestinali: i seguenti effetti sono stati riportati in rari casi: nausea e sintomi epigastrici, disturbi dell'appetito, scialorrea, turbe dell'alvo, secchezza della bocca, gastrite.

Patologie epatobiliari: epatomegalia, aumento transitorio delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

Patologie del sistema emolinfopoietico: anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: i seguenti effetti sono stati riportati in rari casi: orticaria, prurito, rash, perdita transitoria di capelli, alterazione della pigmentazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: debolezza muscolare

Questo effetto indesiderato può avvenire abbastanza frequentemente ed è di norma transitorio e generalmente scompare spontaneamente in corso di trattamento o con riduzione del dosaggio. Può essere parzialmente prevenuto incrementando il dosaggio lentamente ad inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Patologie renali e urinarie: in rari casi può verificarsi incontinenza urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: in rari casi può verificarsi disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: deterioramento dello stato di salute fisica generale, ipertermia, fatica (stanchezza, debolezza) (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione: disidratazione, variazioni ponderali.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura: cadute e fratture. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

Esami diagnostici: in rari casi può verificarsi riduzione della conta piastrinica.

Popolazione pediatrica

Patologie endocrine: casi isolati di sviluppo reversibile di premature caratteristiche secondarie sessuali (pubertà precoce incompleta).
(vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le benzodiazepine comunemente causano sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo.

Un sovradosaggio di Clonazepam EG, se assunto da solo, è raramente pericoloso per la vita, ma può determinare areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma.

Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani.

Con concentrazioni plasmatiche superiori a quelle terapeutiche può verificarsi un aumento della frequenza delle convulsioni.

Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri nei pazienti con patologie respiratorie.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti dei farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcol. I sintomi di sovradosaggio o di intossicazione variano notevolmente da persona a persona in rapporto all'età, al peso corporeo e alla risposta individuale.

Trattamento

Monitorare i segni vitali del paziente e definire misure di supporto in relazione allo stato clinico del paziente stesso. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

L'assorbimento deve essere prevenuto con un metodo appropriato, per esempio trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore. Se si utilizza carbone attivo, proteggere le vie respiratorie se il paziente è privo di coscienza.

In caso di ingestione di più farmaci deve essere presa in considerazione una lavanda gastrica, ma non come misura di routine.

In caso di severa depressione del sistema nervoso centrale, prendere in considerazione l'uso di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine. Questo deve essere somministrato solo in condizioni strettamente

monitorate. Flumazenil ha un'emivita breve (circa un'ora), quindi i pazienti cui è stato somministrato devono essere monitorati dopo che i suoi effetti si sono esauriti. Flumazenil deve essere usato con estrema cautela in presenza di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni su l'uso corretto di questo medicinale fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo al flumazenil.

Attenzione il flumazenil non ha indicazione in pazienti con epilessia trattati con benzodiazepine. L'antagonismo dell'effetto delle benzodiazepine può provocare convulsioni in questi pazienti.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettico, codice ATC: N03AE01

Il principio attivo di Clonazepam EG è il clonazepam, una benzodiazepina dotata di spiccate proprietà antiepilettiche.

Come per qualsiasi farmaco antiepilettico, il meccanismo di azione di Clonazepam EG non è esattamente conosciuto.

Le azioni centrali delle benzodiazepine sono mediate dall'aumento della neurotrasmissione GABAergica alle sinapsi inibitorie. In presenza di benzodiazepine, l'affinità del recettore del GABA per il neurotrasmettitore è aumentata attraverso modulazione allosterica positiva, determinando un aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso transmembrana degli ioni cloruro a livello postsinaptico.

Vi sono, inoltre, dati da sperimentazione nell'animale che mostrano un effetto del clonazepam sulla serotonina.

La sperimentazione nell'animale e speciali indagini elettroencefalografiche nell'uomo hanno tuttavia rivelato che clonazepam sopprime rapidamente molti tipi di attività parossistiche, incluse le scariche punta-onda nelle assenze (piccolo male), punta-onda lenta, punta-onda generalizzata, punte con localizzazione temporale o altre localizzazioni così come i complessi punta-onda irregolari.

Le anomalie generalizzate dell'elettrocardiogramma, vengono sopresse con maggiore regolarità delle anomalie focali. Sulla base di queste evidenze Clonazepam EG influenza perciò favorevolmente sia l'epilessia focale, sia le crisi generalizzate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il clonazepam è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale di clonazepam compresse, e i livelli plasmatici massimi di clonazepam vengono raggiunti in un periodo solitamente di 1-4 ore. L'emivita di assorbimento è di circa 25 minuti. La biodisponibilità assoluta è intorno al 90% con grandi differenze intraindividuali.

Le compresse di clonazepam sono bioequivalenti alla soluzione orale per quanto riguarda l'entità dell'assorbimento di clonazepam, mentre la velocità di assorbimento è lievemente più bassa con le compresse.

In seguito alla somministrazione una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche di clonazepam allo stato stazionario sono 3 volte più elevate di quelle successive a una singola somministrazione orale; i rapporti di accumulo prevedibili con i regimi di somministrazione in due e tre volte al giorno sono rispettivamente pari a 5 e 7. Dopo somministrazioni orali multiple di 2 mg per tre volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario precedente la somministrazione sono mediamente di 55 ng/ml. La correlazione dose-risposta di clonazepam è lineare. La concentrazione plasmatica target di clonazepam per l'effetto anticonvulsivante è compresa fra 20 e 70 ng/ml.

Dopo somministrazione i.m., le concentrazioni plasmatiche massime di clonazepam si raggiungono in circa 3 ore, con una biodisponibilità assoluta del 93%. Sono state osservate occasionalmente irregolarità nei profili di assorbimento di clonazepam dopo somministrazione i.m.

Distribuzione

Clonazepam si distribuisce molto rapidamente ai vari organi e tessuti, con una distribuzione preferenziale nel tessuto cerebrale.

L'emivita di distribuzione è di circa 0,5-1 ora. Il volume di distribuzione è di 3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di 82-86%.

Biotrasformazione

Clonazepam è ampiamente metabolizzato per riduzione a 7-amino-clonazepam e per N-acetilazione a 7-acetamino-clonazepam. È presente anche un'idrossilazione in posizione C-3. Nella nitroriduzione di clonazepam nei metaboliti farmacologicamente inattivi è coinvolto il citocromo P-450 3A4. I metaboliti sono presenti nelle urine come composti sia liberi sia coniugati (glucuronide e solfato).

Eliminazione

L'emivita media di eliminazione è di 30-40 ore ed è indipendente dalla dose. La clearance è vicino a 55 ml/min indipendentemente dal sesso, ma i valori normalizzati sono diminuiti con un aumento del peso corporeo.

Il 50-70% della dose è escreto con le urine e il 10-30% nelle feci come metaboliti. L'escrezione urinaria di clonazepam immodificato è solitamente inferiore al 2% della dose somministrata.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Danno renale

Il danno renale non altera i parametri farmacocinetici di clonazepam. Sulla base dei criteri farmacocinetici, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Il legame del clonazepam alle proteine plasmatiche nei pazienti cirrotici è significativamente diverso rispetto ai soggetti sani (frazione libera $17,1 \pm 1,0\%$ vs $13,9 \pm 0,2\%$). Nonostante l'incidenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di clonazepam non sia stata ulteriormente valutata, l'esperienza con alprenololo e nitrazepam strettamente correlate indica che la clearance del clonazepam non legato potrebbe essere ridotta nella cirrosi epatica (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

Non è stata valutata la farmacocinetica di clonazepam nelle popolazioni anziane.

Pazienti pediatriche

Nel complesso la cinetica di eliminazione nei bambini è simile a quella osservata negli adulti. Dopo l'assunzione di dosi terapeutiche nei bambini (0,03 - 0,11 mg/kg) le concentrazioni sieriche ricadevano nello stesso intervallo (13 - 72 ng/mL) di concentrazioni efficaci negli adulti. Nei neonati dosi di 0,10 mg/kg, alla fine di una breve infusione, hanno portato a concentrazioni comprese tra 28-117 ng/mL, scendendo a 18 - 60 ng/mL 30 minuti più tardi, che sono state tollerate senza effetti collaterali apprezzabili.

L'emivita di eliminazione nei neonati è dello stesso ordine di grandezza di quella osservata negli adulti.

Nei neonati i valori di clearance dipendono dall'età postnatale. Non inserito nel testo proposto

Nei bambini sono stati riportati valori di clearance di $0,42 \pm 0,32$ mL/min/kg (età 2 - 18 anni) e $0,88 \pm 0,4$ mL/min/kg (età 7 - 12 anni); questi valori sono diminuiti con l'aumentare del peso corporeo. La dieta chetogenica nei bambini non influenza le concentrazioni di clonazepam.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta del clonazepam è molto bassa: nel ratto e nel topo la DL₅₀ è superiore a 4000 mg/kg. Anche gli studi di tossicità cronica hanno dimostrato assenza di patologia imputabile al prodotto, in studi su cani (3, 10 o 30 mg/kg p.o. 6 giorni per settimana per 12 mesi) e su ratti.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti con clonazepam studi di carcinogenesi di 2 anni. Tuttavia, in uno studio di 18 mesi di somministrazione cronica nei ratti, non sono state osservate alterazioni istopatologiche correlate al trattamento fino alla dose testata più elevata di 300 mg/kg/die.

Mutagenicità

I test di genotossicità condotti in sistemi batterici con attivazione metabolica *in vitro* o mediata dall'ospite non hanno indicato un potenziale genotossico di clonazepam.

Alterazione della fertilità

Gli studi che hanno valutato la fertilità e la capacità riproduttiva generale nei ratti, hanno evidenziato una riduzione del tasso di gravidanze e una ridotta sopravvivenza dei neonati con le dosi di 10 e 100 mg/kg/die.

Teratogenicità

A seguito di somministrazione orale di clonazepam durante l'organogenesi in topi e ratti, con dosi rispettivamente fino a 20 o 40 mg/kg/die, non si sono osservati effetti avversi nelle madri o embriofetali.

In diversi studi nel coniglio, in seguito a dosi di clonazepam fino a 20 mg/kg/die, si è osservata una bassa incidenza, non dose-dipendente, di malformazioni di uno stesso tipo (palatoschisi, apertura palpebrale, difetti del tubo neurale e agli arti) (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarina sodica, propilene glicole (E1520), acido acetico glaciale, aroma arancio-limone-caramello.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura: 4 settimane

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Clonazepam EG 2,5 mg/ml gocce orali soluzione è contenuto all'interno di un flaconcino in vetro di tipo III da 15 ml, contenente 10 ml di soluzione, con contagocce in polietilene a bassa densità; la chiusura è un tappo a prova di bambino di polietilene a bassa densità con all'interno una guarnizione in LDPE (1 goccia = 0,1 mg).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

12

Attenzione: non versare Clonazepam EG gocce in bocca direttamente dal flacone.
Dopo ogni apertura assicurarsi che il contagocce sia bloccato sul collo del flacone.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2,5 mg/ml gocce orali soluzione flacone 10 ml

AIC n° 044150011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 Agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2019