

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clonazepam Holsten 0,5 mg tabletter

Clonazepam Holsten 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Clonazepam Holsten 0,5 mg tabletter

En tablett innehåller 0,5 mg klonazepam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 134 mg laktos.

Clonazepam Holsten 2 mg tabletter

En tablett innehåller 2 mg klonazepam.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 132 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Clonazepam Holsten 0,5 mg:

Vit, rund, 8 mm i diameter, plan tablett präglad med "0.5" på ena sidan och brytskåra på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Clonazepam Holsten 2 mg:

Vit, rund, 8 mm i diameter, plan tablett präglad med "2" på ena sidan och krysskåra på andra sidan. Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Clonazepam Holsten är indicerat som tilläggsterapi eller monoterapi för svåra fall vid behandling av de flesta former av epilepsi, särskilt vid absensanfall, inklusive atypiska absensanfall, myoklonisk-atoniska och tonisk-atoniska anfall.

Vid epileptiska spasmer (inklusive infantilt epileptiskt spasmsyndrom) och tonisk-kloniska anfall är Clonazepam Holsten endast indicerat som tilläggsterapi.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosen av Clonazepam Holsten måste anpassas individuellt till patientens tolerans och klinisk effekt.

Innan tillägg av Clonazepam Holsten till en pågående behandling med antikonvulsiva läkemedel bör det övervägas att användning av flera antikonvulsiva läkemedel kan leda till en ökning av biverkningar.

Dosering

Initial behandling

För att undvika biverkningar inleds behandlingen med låga dygnsdoser, t.ex.:

- Spädbarn och barn (≤ 10 år eller ≤ 30 kg kroppsvikt): 0,01 mg/kg/dygn till 0,05 mg/kg/dygn.
- Barn (≥ 10 år eller > 30 kg kroppsvikt): 0,25 mg två gånger dagligen (en halv 0,5 mg tablett två gånger dagligen).
- Ungdomar (13 till 18 år) och vuxna: 0,5 mg tablett två gånger dagligen.

Därefter ska dosen ökas stegvis under 2–4 veckor tills den för patienten nödvändiga underhållsdosen har uppnåtts.

Underhållsbehandling

För underhållsbehandling, beroende på ålder, kan dosriktlinjer listade i tabellen nedan vara tillämpliga.

För spädbarn och barn upp till 10 år eller 30 kg kroppsvikt, är underhållsdosen 0,1 till 0,2 mg/kg/dygn. För att erhålla en optimal anpassning av dosen kan det vara lämpligare att ge andra beredningsformer/styrkor (oral lösning) för denna population.

Dygnsdoser vid underhållsbehandling			
	Dos i mg	0,5 mg tabletter	2 mg tabletter
Barn (≥ 10 år eller > 30 kg kroppsvikt)	3 till 6	6 till 12	1½ till 3
Ungdomar (i åldern 13–18 år) och vuxna	4 till 8	8 till 16	2 till 4

Dygnsdoser kan uppdelas på 2–4 doseringstillfällen under dagen, och får utökas om nödvändigt.

Maximal rekommenderad dygnsdos för vuxna är 20 mg.

Dygnsdosen för barn bör inte överstiga 0,2 mg/kg kroppsvikt.

Clonazepam Holsten bör inte utsättas abrupt utan dosen ska reduceras gradvis (se även avsnitt 4.4).

En initialt god anfallskontroll kan avta hos vissa patienter efter några månaders behandling med Clonazepam Holsten.

Särskilda populationer

Äldre och försvagade patienter

Lägsta möjliga dos ska användas. Särskild försiktighet ska iakttas, framför allt under perioden då dosen stegvis ökas.

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt av klonazepam hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Med hänsyn till farmakokinetik krävs emellertid inte dosjustering hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med klonazepam (se avsnitt 4.3).

Patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska ges lägsta möjliga dos.

Kronisk respiratorisk insufficiens

Individuell dosjustering hos dessa patienter bör övervägas.

Administreringssätt

Clonazepam Holsten är avsedd för oral användning.
Tabletterna ska sväljas otuggade med vätska.

Tabletterna är skårade för att möjliggöra administrering av låga doser. Placera tabletten med skåran vänd uppåt och tryck neråt för att dela den.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot klonazepam eller andra bensodiazepiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- missbruk av läkemedel, droger eller alkohol
- koma
- svår respiratorisk insufficiens
- gravt nedsatt leverfunktion, eftersom bensodiazepiner kan orsaka leverencefalopati.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av klonazepam kan minska vid kontinuerlig behandling.

Risk vid samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Clonazepam Holsten och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker förbehålls samtidig förskrivning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Clonazepam Holsten med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Clonazepam Holsten samtidigt med opioider, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt (se även allmänna dosrekommendationer i avsnitt 4.2).

Patienter ska följas noga avseende tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och dess vårdgivare (om relevant) om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Nedsatt leverfunktion

Särskild försiktighet ska iakttas när Clonazepam Holsten administreras till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion och de ska därför ges lägsta möjliga dos.

CNS-störningar

Clonazepam Holsten får endast användas med stor försiktighet hos patienter med spinal eller cerebral ataxi.

Myasthenia gravis

Försiktighet ska iakttas när Clonazepam Holsten administreras till patienter med myasthenia gravis.

Samtidig användning av läkemedel som har depressiva effekter på det centrala nervsystemet

Clonazepam Holsten ska inte tas samtidigt med läkemedel som har CNS-depressiva effekter eftersom det kan öka de kliniska effekterna av Clonazepam Holsten och resultera i djup sedering, inklusive koma eller död, och kliniskt signifikant andnings- och/eller kardiovaskulär depression (se avsnitt 4.5 och 4.9).

Psykiatriska och ”paradoxala” reaktioner

Det är känt att användning av bensodiazepiner kan leda till så kallade ”paradoxala” reaktioner såsom agitation, lättretlighet, irritabilitet, aggressivitet, ångest, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende och andra beteendestörningar (se avsnitt 4.8). Vid sådana tillfällen ska behandling med detta läkemedel avbrytas. Paradoxala reaktioner förekommer oftare hos barn och ungdomar samt hos äldre än det gör hos vuxna.

Benzodiazepiner rekommenderas ej som primär behandling för psykotiska tillstånd.

Amnesi

Benzodiazepiner kan orsaka anterograd amnesi. Detta innebär att (vanligtvis några timmar) efter intag av läkemedlet kan handlingar utföras som patienten inte kommer ihåg senare. Amnestiska effekter kan associeras med olämpligt beteende.

Risken för anterograd amnesi ökar med högre doser (se avsnitt 4.8).

Sömnapné

Benzodiazepiner rekommenderas inte vid sömnapné på grund av risken för additiva effekter på andningsdepression. Sömnapné verkar vara vanligare hos patienter med epilepsi och sambandet mellan sömnapné, förekomst av kramper och postiktal hypoxi måste relateras till benzodiazepin-inducerad sedering och andningsdepression. Därför bör Clonazepam Holsten användas hos patienter med epilepsi och sömnapné endast då den förväntade nyttan överskrider den potentiella risken.

Respiratoriska sjukdomar

Vid befintliga respiratoriska sjukdomar (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom) samt vid samtidig behandling med andra centralt verkande läkemedel eller antikonvulsiva läkemedel (läkemedel mot krampanfall), krävs särskilt noggrann individuell dosjustering (se även avsnitt 4.5). Den andningsdepressiva effekten kan förvärras i närvaro av luftvägsobstruktion eller hjärnskada eller samtidig användning av andra andningsdepressiva läkemedel. Andningsdepression kan vanligtvis undvikas genom noggrann och individuell dosjustering.

Epilepsi

Hos patienter som behandlas med centralt verkande eller antikonvulsiva läkemedel måste dosering av klonazepam noggrant justeras efter patienternas individuella behov (se avsnitt 4.5).

Clonazepam Holsten får inte avbrytas abrupt hos patienter med epilepsi då detta kan orsaka status epilepticus. Om en dosreduktion eller utsättning av Clonazepam Holsten bedöms nödvändigt ur kliniskt perspektiv måste dosen minskas gradvis. Kombinationsbehandling med andra antiepileptika är indicerat i dessa fall.

För vissa typer av epilepsi är en ökning av frekvensen av anfall möjlig under långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Depression

Patienter med en anamnes av depression och/eller självmordsförsök bör behandlas under noggrann övervakning. Under vissa omständigheter kan depressiva symtom intensifieras om den underliggande sjukdomen inte behandlas på lämpligt sätt med antidepressiva (risk för självmord).

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för olika indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna biverkning är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk vid intag av Clonazepam Holsten.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Biverkningar på nervsystemet och skelettmuskulaturen samt trötthet, som förekommer relativt ofta och generellt är övergående, försvinner vanligtvis spontant eller efter dosreduktion under behandlingen. De kan delvist förebyggas genom att långsamt öka dosen i början på behandlingen (se avsnitt 4.8).

Reversibla störningar såsom dysartri, ostadig rörelse och gång (ataxi) samt nystagmus och synstörningar (diplopi) kan förekomma, särskilt vid långtidsbehandling och höga doser.

Drogmissbruk och beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende (se avsnitt 4.8). Detta gäller inte bara vid missbruk av höga doser, utan även vid terapeutiska doser. Risken för beroende ökar med dos och behandlingstid.

Om fysiskt beroende har utvecklats kommer utsättningssymtom att uppstå om behandlingen plötsligt avbryts (se nedan).

Utsättningssymtom

Utsättningssymtom kan förekomma, framför allt när långtidsbehandling avbryts, särskilt om dosen är hög. Utsättningssymtom kan innefatta tremor, svettningar, agitation, sömnstörningar och ångest, huvudvärk, diarré, muskelsmärta, extrem ångest, spänningstillstånd, rastlöshet, humörsvängningar, förvirring, irritabilitet och epileptiska anfall (vilka kan vara associerade med den underliggande sjukdomen). I svåra fall kan följande symtom också uppstå: störd verklighetsuppfattning, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och fysisk beröring eller hallucinationer.

Plötslig dosreduktion av den dagliga dosen eller abrupt avbrytande av en korttidsbehandling kan också orsaka tillfälliga utsättningssymtom (rebound-fenomen).

Eftersom risken för utsättningsfenomen är högre efter abrupt utsättning av behandlingen ska abrupt utsättning av Clonazepam Holsten undvikas och behandlingen, även om den är kortvarig, sättas ut genom en gradvis dosreduktion. Risken för utsättningssymtom ökar när bensodiazepiner används tillsammans med lugnande medel som tas under dagtid (korstolerans).

Porfyri

Klonazepam kan utlösa porfyriattacker. Clonazepam Holsten måste därför användas med försiktighet hos patienter med porfyri.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Äldre

Den farmakologiska effekten av bensodiazepiner verkar vara större hos äldre patienter än hos unga patienter vid samma plasmakoncentrationer av bensodiazepin, möjligen på grund av en åldersrelaterad förändring av interaktioner mellan läkemedel och receptor, postreceptormekanismer och organfunktioner.

Pediatrisk population

Clonazepam Holsten kan orsaka ökad salivutsöndring och bronkiell hypersekretion hos spädbarn och småbarn, så det är viktigt att säkerställa att luftvägarna hålls fria.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Opioider

Samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel såsom Clonazepam Holsten med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

Clonazepam Holsten kan användas samtidigt med ett eller flera antiepileptika.

Att lägga till ett extra läkemedel bör dock göras med en noggrann utvärdering av hur patienten svarar på behandlingen, eftersom det är mer sannolikt att biverkningar såsom sedering och apati uppstår

oftare. I sådana fall måste dosen av varje läkemedel anpassas för att uppnå optimal effekt (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska interaktioner

Samtidiga leverenzyminducerare såsom barbiturater, hydantoiner och antiepileptiska fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin och i mindre utsträckning även valproinsyra kan öka clearance av klonazepam och ger därmed upp till 38% lägre plasmakoncentrationer av klonazepam.

Clonazepam Holsten kan påverka koncentrationen av fenytoin. På grund av klonazepam-fenytoin-interaktionens dubbelriktade natur har fenytoinnivåerna visat sig vara antingen oförändrade, ökade eller minskade vid samtidig administrering med Clonazepam Holsten beroende på dos och individuella patientfaktorer.

Klonazepam kan förändra (vanligen öka) plasmakoncentrationer av primidon.

Vid samtidig behandling med fenytoin eller primidon ska plasmakoncentrationer av dessa aktiva substanser därför övervakas.

Klonazepam inducerar inte själv de enzymer som ansvarar för dess metabolism. Enzymerna som är involverade i metabolismen av Clonazepam Holsten har ännu inte tydligt identifierats, men CYP3A4 är ett av dem. Försiktighet rekommenderas vid in- och utsättning och under behandling med läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 eftersom en dosjustering kan krävas. De selektiva serotoninåterupptagshämmarna sertralin (svag CYP3A4 inducerare) och fluoxetin (CYP2D6 hämmare) samt antiepileptikumet felbamat (CYP2C19 hämmare, CYP3A4 inducerare) påverkar inte klonazepams farmakokinetik vid samtidig administrering.

Farmakodynamiska interaktioner

Kombinationen Clonazepam Holsten och valproinsyra kan i sällsynta fall leda till utveckling av petitmålsstatus.

När Clonazepam Holsten tas samtidigt som CNS-depressiva läkemedel och alkohol, kan även fördjupad sedering och kardiorespiratorisk depression förekomma.

Patienter som behandlas med Clonazepam Holsten bör undvika alkohol (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Vid kombinationsbehandling med centralverkande läkemedel ska doseringen av varje läkemedel justeras för att erhålla optimal effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prekliniska studier kan inte utesluta att klonazepam kan ge medfödda missbildningar (se avsnitt 5.3). Epidemiologiska utvärderingar visar att antikonvulsiva läkemedel kan inducera teratogena effekter. Från publicerade epidemiologiska rapporter är det dock svårt att fastställa vilket läkemedel, eller kombination av läkemedel, som orsakar missbildningarna hos nyfödda barn. Möjligheten finns också att andra faktorer, t ex genetiska faktorer eller själva epilepsisjukdomen, är en viktigare orsak till missbildningarna än läkemedelsbehandlingen i utveckling av fosterskador. Under graviditet bör läkemedlet endast ges om de potentiella fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Om Clonazepam Holsten förskrivs till en fertil kvinna ska hon rekommenderas att omedelbart kontakta sin läkare om hon planerar bli gravid eller tror att hon är gravid.

Om behandling med Clonazepam Holsten är nödvändig ska Clonazepam Holsten användas vid den lägsta anfallskontrollerande dosen under graviditet, särskilt under första trimestern, och kombinationen med andra antiepileptika bör undvikas, om möjligt.

Administrering av höga doser av Clonazepam Holsten i sista trimestern av graviditet eller under förlossning kan ge upphov till oregelbunden hjärtrytm hos det ofödda barnet, samt hypotermi, hypotoni, lätt andningsdepression, och försämrad aptit ("floppy-infant syndrome") hos det nyfödda barnet.

Spädbarn födda av mödrar som tog bensodiazepiner kroniskt under de senare stadierna av graviditet kan ha utvecklat fysiskt beroende och kan ha en viss risk att utveckla utsättningssymtom under den postnatale perioden.

Behandling med Clonazepam Holsten bör inte avbrytas under graviditet utan läkarens tillstånd, eftersom abrupt utsättning av behandlingen eller okontrollerad dosreduktion kan resultera i återfall av epileptiska anfall hos den gravida kvinnan, vilket kan skada henne eller det ofödda barnet.

Amning

Klonazepam passerar över i bröstmjolk i små mängder. Därför ska Clonazepam Holsten inte användas under amning. Om behandling med Clonazepam Holsten är nödvändigt ska amningen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid användning enligt ordinationen kan klonazepam förändra reaktionsförmågan i sådan utsträckning att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras avsevärt. Detta förstärks vid kombination med alkohol. Därför ska bilkörning, handhavande av maskiner och andra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet undvikas helt, eller åtminstone under de första behandlingsdagarna. Beslutet vid varje individuellt fall fattas av läkaren med hänsyn till den individuella reaktionen och vilken dos som ges (se avsnitt 4.5 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Utvärdering av biverkningar baseras på följande frekvenskategorier:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)	

Följande biverkningar har observerats:

Immunsystemet	
<i>Mycket sällsynta</i>	Anafylaxi
<i>Ingen känd frekvens</i>	Allergiska reaktioner
Psykiatriska tillstånd	
<i>Sällsynta</i>	Förändringar i libido
<i>Ingen känd frekvens</i>	Emotionella störningar och humörsvägningar, förvirring och desorientering. Depression (detta kan dock vara associerad med den underliggande sjukdomen). <u>Paradoxa reaktioner:</u> Rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, nervositet, fientlighet, ångest, sömnstörningar, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, onormala drömmar, hallucinationer, psykos, hyperaktivitet, olämpligt beteende och andra beteendestörningar.

Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Vanliga</i>	Nedsatt koncentrationsförmåga, somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, nedsatt muskeltonus, yrsel och ataxi (se avsnitt 4.4)
<i>Sällsynta</i>	Huvudvärk
<i>Mycket sällsynta</i>	Generaliserade anfall
<i>Ingen känd frekvens</i>	Reversibla störningar såsom långsamt eller sluddrigt tal (dysartri), ostadig rörelse och gång (ataxi) och ryckningar i ögat (se avsnitt 4.4) Anterograd amnesi och amnesi som kan vara associerad med olämpligt beteende (se avsnitt 4.4) Ökad anfallsfrekvens i vissa typer av epilepsi (se avsnitt 4.4)
Ögon	
<i>Vanliga</i>	Nystagmus
<i>Ingen känd frekvens</i>	Reversibla synstörningar (diplopi) (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Hjärtsvikt inklusive hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Andningsdepression (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
<i>Sällsynta</i>	Illamående och epigastriskt obehag
Hud och subkutan vävnad	
<i>Sällsynta</i>	Urtikaria, pruritus, utslag, tillfälligt håravfall, pigmenteringsförändringar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>vanliga</i>	Muskelsvaghet (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	
<i>Sällsynta</i>	Urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Sällsynta</i>	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Vanliga</i>	Utmattning (trötthet, apati) (se avsnitt 4.4)
Undersökningar och provtagningar	
<i>Sällsynta</i>	Trombocytopeni
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	
<i>Ingen känd frekvens</i>	Fall och frakturer. Risken ökar hos patienter som tar sedativa läkemedel eller alkohol samtidigt och hos äldre personer.

Klonazepam har en primär beroendepotential. Även om det tas dagligen under några veckor finns det risk för att utveckla beroende (se avsnitt 4.4, Drogrmissbruk och beroende). När behandling med klonazepam avbryts kan utsättningssymtom uppstå (se avsnitt 4.4, Utsättningssymtom).

Pediatrisk population:

Endokrina systemet: Isolerade fall av reversibel utveckling av förtida sekundära könskaraktärer (ofullständig tidig pubertet).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: Ökad salivutsöndring och bronkiell hypersekretion hos spädbarn och småbarn (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

Bensodiazepiner orsakar vanligen sömnhet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av Clonazepam Holsten är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotoni, kardiorespiratorisk depression och koma. Om koma uppträder, varar den vanligen endast några timmar, men den kan också vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Krampanfall kan förekomma oftare, särskilt hos patienter med supratherapeutiska plasmakoncentrationer (se avsnitt 5.2) Bensodiazepinernas andningsdepressiva effekter förvärrar befintliga andningsbesvär och är därför allvarigare hos patienter med respiratoriska sjukdomar.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande substanser, inklusive alkohol.

Behandling:

Patienternas vitala funktioner bör följas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. I synnerhet kan symtomatisk behandling av kardiorespiratoriska effekter och centralnervösa effekter krävas.

Efter intag av en överdos av Clonazepam Holsten bör ytterligare absorption förhindras med lämplig metod, t ex administrering av aktiverat kol inom de första 1–2 timmarna. Hos dåsiga patienter som behandlas med aktiverat kol är det viktigt att luftvägarna hålls fria. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas. Detta rekommenderas dock inte som en rutinåtgärd.

Varning:

Bensodiazepinantagonisten flumazenil är inte indicerat för patienter med epilepsi som får bensodiazepinsbehandling. Antagonism av bensodiazepineffekten kan framkalla krampanfall hos dessa patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, bensodiazepinderivat, ATC-kod: N03AE01

Bensodiazepiners centrala effekter sker via förstärkning av GABA-medierad neurotransmission vid inhibitoriska synapser. Vid närvaro av bensodiazepiner ökar affiniteten hos GABA-receptorn för signalsubstansen genom positiv allosterisk modulering, vilket resulterar i en förstärkt effekt av frisatt GABA på postsynaptiskt transmembrankloridjonsflöde.

Klonazepam har lugnande, sömnfrämjande, ångstdämpande, muskelavslappande och antikonvulsiva egenskaper. Den antikonvulsiva effekten är mer uttalad än de andra effektegenskaperna.

Verkningsmekanismen är att förstärka de hämmande mekanismer som förekommer naturligt i CNS vilket involverar signalsubstansen GABA (γ -aminosmörtsyra). Dessutom visar data från djurstudier en effekt av klonazepam på serotonin. Data från djurstudier samt elektroencefalografiska studier på människor visar att klonazepam snabbt dämpar flera typer av paroxysmal aktivitet, inklusive

toppvågsurladdning vid absens (petit mal), långsam toppvåg, generaliserad toppvåg, spikar med temporala och andra lokaliseringar samt oregelbundna spikar och vågor.

Generaliserade EEG-avvikelser dämpas mer regelbundet än fokala. Baserat på dessa resultat har klonazepam effektivitet vid generaliserade och fokala epilepsier.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter en peroral administrering absorberas klonazepam snabbt och nästan fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer av klonazepam uppnås efter 1–4 timmar. Absorptionshalveringstiden är ungefär 25 minuter.

Den absoluta tillgängligheten för klonazepam är ungefär 90 % med stora skillnader mellan individer.

Plasmakoncentrationen av klonazepam vid steady state vid dosering en gång dagligen är trefaldigt högre än den vid en enkeldos. Den beräknade kvoten för ackumulering är 5 vid intag två gånger dagligen och 7 vid intag tre gånger dagligen. Efter flera perorala doser à 2 mg tre gånger dagligen var plasmakoncentrationen vid steady state i medeltal 55 ng/ml före dosering. Det finns ett linjärt samband mellan plasmakoncentration och dos. Terapeutiskt effektiva plasmakoncentrationer av klonazepam varierar från 20 till 70 ng/ml. Svåra toxiska effekter, inklusive ökad frekvens av anfall, utvecklas hos de flesta patienter vid steady-state plasmakoncentrationer över 100 ng/ml.

Distribution

Klonazepam distribueras snabbt till olika organ och kroppsvävnader, med preferentiellt upptag av strukturer i hjärnan.

Halveringstiden för distribution är cirka 0,5–1 timmar. Distributionsvolym är 3 l/kg. Bindning till plasmaproteiner är 82 %–86 %. Klonazepam måste antas passera placentabarriären och har påvisats i bröstmjölk.

Metabolism

Klonazepam metaboliseras via reducering till 7-amino-klonazepam och via N-acetylering till 7-acetamido-klonazepam. Dessutom sker hydroxylering vid C-3-positionen. Delaktighet av hepatiskt cytokrom P450 3A4 resulterar i nitroreduceringen av klonazepam till farmakologiskt inaktiva eller svagt aktiva metaboliter.

50 %–70 % av en dos av klonazepam utsöndras som metaboliter i urinen och 10 %–30 % utsöndras i feces. Den renala utsöndringen av oförändrad klonazepam är vanligtvis mindre än 2 % av den administrerade dosen. Metaboliterna återfinns i urinen som både fria och konjugerade former (glukuronider och sulfat).

Eliminering

Halveringstiden för elimination är 30–40 timmar och är oberoende av dos. Clearance är ungefär 55 ml/min oavsett kön, men de viktnormaliserade värden minskade med ökad kroppsvikt.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte klonazepams farmakokinetik. Därför är ingen dosjustering nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Plasmaproteinbindningsgraden av klonazepam hos patienter med cirros skiljer sig markant från den hos friska personer (fri fraktion 17,1 +/- 1,0 % jämfört med 13,9 +/- 0,2 %).

Även om påverkan av leverdysfunktion på farmakokinetiken för klonazepam inte har studerats i detalj, tyder erfarenhet av ett annat närbesläktat nitrobensodiazepin (nitrazepam) på att clearance av obundet klonazepam kan minska vid levercirros.

Äldre

Klonazepams farmakokinetik hos äldre har inte studerats.

Pediatrisk population:

Generellt är eliminationskinetiken hos barn och ungdomar jämförbar med den hos vuxna. Efter administrering av terapeutiska doser (0,03–0,11 mg/kg) till barn och ungdomar var serumkoncentrationerna inom samma intervall (13–72 ng/ml) som de effektiva koncentrationerna hos vuxna.

Hos nyfödda resulterade doser om 0,10 mg/kg i koncentrationer mellan 28–117 ng/ml vid slutet av en kort infusion. Dessa sjönk till 18–60 ng/ml efter 30 minuter. Dosen tolererades utan några signifikanta biverkningar. Clearancevärden hos de nyfödda är beroende av respektive postnatal ålder. Halveringstiden för elimination hos nyfödda är av samma storleksordning som hos vuxna.

Hos barn rapporterades clearancevärden på 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (ålder 2–18 år) och 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (ålder 7–12 år). Dessa värden minskade med ökande kroppsvikt. Ketogen diet påverkar inte koncentrationerna av klonazepam hos barn och ungdomar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Konventionella karcinogenicitetsstudier har inte utförts med klonazepam. I en 18-månaders kronisk toxicitetsstudie på råttor sågs dock inga behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar upp till den högsta testade dosen på 300 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Genotoxiska studier med bakteriella system med *in vitro*- eller värdmedierad metabolisk aktivering gav inga indikationer om att klonazepam har genotoxisk potential.

Reproduktionstoxicitet

Studier av fertilitet och reproduktionsbeteende hos råttor visade en sänkt dräktighetsfrekvens och reducerad överlevnadsgrad hos avkomman vid doser på 10 och 100 mg/kg/dag. Inga maternella eller embryofetala biverkningar observerades hos mus och råttor efter administrering av oralt klonazepam under organogenesen i doser på upp till 20 respektive 40 mg/kg/dag.

I flera studier på kanin observerades ett likartat mönster av missbildningar (gomspalt, missbildade ögonlock, fusionerade sternbrae och extremitetsdefekter) med en låg, icke dosberoende incidens efter klonazepamdoser på upp till 20 mg/kg/dag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Majsstärkelse

Laktos

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Clonazepam Holsten 0,5 mg tabletter och 2 mg tabletter

Vita HDPE-burkar med vitt runt barnskyddande plastförslutning med integrerat torkmedel (kiselgel).
Förpackningsstorlekar: 50, 100 eller 150 tabletter.

Clonazepam Holsten 0,5 mg tabletter

OPA/Al/PVC//Al blister med integrerat torkmedel. I varje blister är varje tablett kopplad till ett torkmedel (kiselgel). Blister är förpackade i kartonger.
Förpackningsstorlekar: 30, 50, 100, 150 eller 200 tabletter.

Clonazepam Holsten 2 mg tabletter

OPA/Al/PVC//Al blister förpackade i kartonger.
Förpackningsstorlekar: 30, 50 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Holsten Pharma GmbH
Hahnstrasse 31-35
60528 Frankfurt am Main
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 64374

2 mg: 64375

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-09-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-20