

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Iktorivil 2,5 mg/ml orala droppar, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 2,5 mg klonazepam.

Hjälpämnen med känd effekt

1 droppe innehåller upp till 0,48 mg bensylbensoat (som finns i smakämnet). Bensylbensoat kan efter intag hydrolyseras till bensylalkohol och bensoesyra.

1 droppe innehåller ca 40 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Orala droppar, lösning

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi, generaliserade anfall (petit mal, myoklon epilepsi, grand mal). Partiella anfall. Status epilepticus.

4.2 Dosering och administreringssätt

För att undvika biverkningar vid behandlingens insättande skall dygnsdosen ökas stegvis tills den för patienten nödvändiga underhållsdosen har uppnåtts.

För att erhålla en optimal anpassning av dosen är det lämpligt att ge orala droppar till spädbarn (1 droppe = ca 0,1 mg klonazepam; 1 ml = ca 25 droppar) och att använda Iktorivil tabletter till barn och vuxna.

Dosering

Doseringen är individuell och anpassas till patientens ålder, den kliniska effekten och toleransen. Som initial dos rekommenderas för barn 0,05 mg/kg per dygn (dock maximalt 1 mg per dygn) och för vuxna 1 mg per dygn. Underhållsdosen bör uppnås inom 2-4 veckor. Dygnsdosen skall uppdelas på 3-4 doseringstillfällen.

Riktlinjer för underhållsdos:

Ålder	Dygnsdos i mg	Antal droppar
<1 år	0,5-1	5-10
1-5 år	1,5-3	15-30
6-16 år	3-6	30-60
Vuxna	4-8	40-80

Dropparna ska ges med sked och kan blandas med vatten, juice eller annan dryck.

Vid kombination av klonazepam med ett eller flera andra antiepileptika bör doseringen av varje medel anpassas individuellt. En initialt god anfallskontroll kan hos vissa patienter avta efter några månaders behandling med Iktorivil.

Äldre

Lägsta möjliga dos ska användas till äldre patienter och särskild försiktighet ska iakttas när dosen titreras (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Utsättning

Klonazepam bör inte utsättas abrupt utan seponering bör ske genom långsam dosreduktion för att inte provocera grand mal anfall. Utsättningssymtom är mycket variabla och kan vara från några få timmar upp till en vecka eller mer. I mindre allvarliga fall kan utsättningssymtomen inskränka sig till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, oro, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Dock kan utsättningssymtom såsom svettningar, muskel- och magspasmer samt förändrad medvetandegrad förekomma. I sällsynta fall kan delirium och konvulsioner förekomma.

Vid uppträdande av utsättningssymtom är en noggrann medicinsk kontroll och stöd till patienten nödvändiga.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, mot något hjälpämne eller mot bensodiazepiner.
- Allvarlig respiratorisk insufficiens.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Patienter som är i koma.
- Patienter som missbrukar läkemedel, droger eller alkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Effekten av klonazepam kan minska vid kontinuerlig behandling.

Nedsatt leverfunktion

Bensodiazepiner kan bidra till att utlösa episoder med hepatisk encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Särskild försiktighet måste iakttas när Iktorivil administreras till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

CNS

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

Myasthenia gravis

Försiktighet bör iakttas när Iktorivil administreras till patienter med myasthenia gravis på grund av risken för additiv effekt på muskelsvaghet och andningsdepression.

Suicidtankar, självmordsbeteende och depression

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

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

Patienter med depression och/eller självmordsförsök i anamnesen bör övervakas noga.

Samtidigt intag av alkohol/läkemedel som verkar på det centrala nervsystemet

Samtidigt intag av klonazepam tillsammans med alkohol och/eller andra substanser som verkar på centrala nervsystemet bör undvikas. Sådan användning kan leda till djup sedering med respiratorisk och/eller kardiovaskulär depression liksom koma (se även avsnitt 4.5 och 4.9).

Alkohol- eller drogberoende i anamnesen

Iktorivil bör användas med största försiktighet hos patienter som har alkohol- eller drogberoende i anamnesen samt vid akut förgiftning med alkohol eller droger.

Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Vid behandling med bensodiazepiner har rapporter inkommit om paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, ångest, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar (se avsnitt 4.8).

Paradoxala reaktioner kan utgöra en klasseffekt för bensodiazepiner. Om detta inträffar vid behandling med Iktorivil ska gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se även avsnitt *Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen*). Paradoxala reaktioner förekommer oftare hos barn och äldre.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid användning av bensodiazepiner vid terapeutiska doser och risken ökar med högre doser.

Sömnapné

Bensodiazepiner rekommenderas inte för användning hos patienter med 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 postictalhypoxi måste övervägas med hänsyn till bensodiazepininducerad

sedering och andningsdepression. Därför bör Iktorivil användas hos patienter med epilepsi och sömnapné endast då den förväntade nyttan överskrider den potentiella risken.

Sjukdomar i luftvägarna

Hos patienter med sjukdomar i luftvägarna (t ex kronisk obstruktiv pulmonell sjukdom), måste Iktorivil-dosen noggrant anpassas till patientens individuella behov. Effekten på luftvägarna kan förvärras om patienten redan har respiratorisk obstruktion, hjärnskada eller har tagit andra läkemedel som nedsätter andningen. Denna effekt kan vanligtvis undvikas genom noggrann anpassning av dosen till patientens individuella behov.

Epilepsi

Hos patienter som behandlas med klonazepam eller andra centralt verkande läkemedel eller antiepileptika, måste Iktorivildosen anpassas till hur patienten svarar på behandlingen (se även avsnitt 4.5).

Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen

Behandling med antiepileptika, inklusive Iktorivil, ska inte avbrytas abrupt hos patienter med epilepsi då det kan framkalla status epileptikus. När läkaren bedömer att dosen behöver sänkas eller avslutas bör det ske gradvis. Kombination med andra antiepileptika är indicerat i dessa fall.

Påverkan på reaktionsförmågan

Liksom alla läkemedel av denna typ kan Iktorivil, beroende på dos, hur det administreras och individuell känslighet, förändra patientens reaktionsförmåga (t ex förmågan att köra bil eller beteende i trafiken) (se avsnitt 4.7).

Även om sjukdomen är tillräckligt kontrollerad med Iktorivil ska man komma ihåg att vid eventuell ökning av dosen eller förändring av tidpunkten när dosen ska tas, kan patientens reaktionsförmåga förändras, beroende på individuell känslighet.

Spädbarn

Klonazepam kan orsaka hypersalivation eller bronkiell hypersekretion, vilket särskilt bör beaktas vid behandling av spädbarn och småbarn. Därför är det viktigt att säkerställa att luftvägarna hålls öppna.

Äldre

Bensodiazepiner kan ha en större farmakologisk effekt hos äldre. Detta kan leda till förstärkt muskelrelaxerande effekter (vilket kan leda till fall och frakturer), förstärkta kardiorespiratoriska effekter och allvarigare kognitiv försämring och sedering.

Missbruk och beroende

Fysiskt och psykiskt beroende kan förekomma under behandling med bensodiazepiner. Risken är mer uttalad hos patienter under långtidsbehandling eller vid höga doser, speciellt hos predisponerade patienter med tidigare alkoholism, drogmissbruk, personlighetsstörning eller annan allvarlig psykisk störning i anamnesen. Det kan leda till reversibla sjukdomar såsom dysartri, okoordinerade rörelser och gångstörningar (ataxi), nystagmus och diplopi. Risken för anterograd amnesi, som kan förekomma när bensodiazepiner används i terapeutiska doser, ökar vid högre doser. Amnesin kan vara förenad med beteendevikelser. Vid vissa former av epilepsi kan en ökad frekvens av anfall ses vid långtidsbehandling (se avsnitt 4.8). Fall av missbruk har rapporterats. Missbruk är vanligare hos personer som missbrukar flera droger.

Då fysiskt beroende en gång har utvecklats kommer ett abrupt utsättande att åtföljas av abstinensbesvär. Vid långtidsbehandling kan abstinensbesvären utvecklas efter en längre tids användning, särskilt med höga doser eller om den dagliga dosen minskas snabbt eller avbryts abrupt. Symtomen på abstinensbesvär innefattar tremor, svettningar, agitation, sömnstörningar och ångest, huvudvärk, diarré, muskelsmärter, extrem ångest, spänningstillstånd, rastlöshet, humörförändringar, förvirring, irritabilitet och epileptiska anfallvilka kan förknippas med den underliggande sjukdomen. I grava fall kan följande symtom uppstå: störd verklighetsuppfattning, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud eller fysisk beröring och hallucinationer. Då risken för abstinenssymtom är större om behandlingen avbryts abrupt ska läkemedlet sättas ut gradvis genom att minska den dagliga dosen. Det gäller även vid korttidsbehandling. Risken för abstinensbesvär ökar om bensodiazepiner används tillsammans med lugnande medel som tas under dagtid (korstolerans).

Porfyri

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

Hjälpämnen

Iktorivil orala droppar innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Iktorivil innehåller upp till 0,48 mg bensylbensoat (kan hydrolyseras till bensylalkohol och bensoesyra efter intag) per droppe läkemedel:

- Bensoat kan öka risken för gulsot hos nyfödda (upp till 4 veckor) genom ökning av bilirubinemi pga bortträngning (displacement) från albumin, varvid neonatal gulsot kan utvecklas till kärnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).
- Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.
- Intravenös administrering av bensylalkohol har förknippats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gasping syndrome"). Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.
- Ökad risk för ackumulering hos små barn.
- Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Iktorivil innehåller cirka 40 mg propylenglykol per droppe läkemedel:

- Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol (eller andra läkemedel som innehåller propylenglykol eller alkohol) kan inducera allvarliga biverkningar hos nyfödda och barn som är yngre än 5 år.
- Även om propylenglykol inte har visats orsaka negativa reproduktionseffekter eller negativa effekter på utveckling i djur eller människa kan det passera över till fostret och har påvisats i bröstmjolk, se avsnitt 4.6 för mer information om graviditet och amning.
- Monitorering krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, så som akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Iktorivil kan administreras samtidigt med ett eller flera antiepileptika. Att lägga till ett extra läkemedel till patientens behandlingsregim bör dock inkludera en noggrann utvärdering av hur patienten svarar på behandlingen då det är mer sannolikt att biverkningar såsom sedering och apati uppstår. I sådana fall måste dosen av varje läkemedel anpassas för att uppnå optimaleffekt.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

De antiepileptiska läkemedlen fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin och i mindre utsträckning även valproinsyra kan öka clearance av klonazepam och ger därmed lägre plasmakoncentrationer av klonazepam vid kombinationsbehandling.

In vitro data indikerar att CYP3A4 katalyserar klonazepams metabolism men graden av CYP3A4 bidrag till klonazepams elimination har inte kvantifierats *in vivo*. Försiktighet rekommenderas vid in- och utsättning och under behandling med läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 då en dosjustering kan krävas. Sådana läkemedel inkluderar vissa naturläkemedel, t.ex. Johannesört. Klonazepam inducerar inte självt de enzymer som ansvarar för dess metabolism.

De selektiva serotoninupptagshämmarna sertralin och fluoxetin samt antiepileptikumet felbamat påverkar inte signifikant klonazepams farmakokinetik vid samtidig administrering.

Samtidig behandling med Iktorivil och fenytoin kan ändra plasmakoncentrationerna av fenytoin (vanligtvis ökning). På grund av klonazepam-fenytoin interaktionens dubbelriktade natur har fenytoinnivåerna visat sig vara antingen oförändrade, ökade eller minskade vid samtidig administrering med Iktorivil beroende på dos och patientfaktorer.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Kombinationen klonazepam och valproinsyra har i några fall framkallat status epilepticus.

Ökad effekt på sedering, andning och hemodynamik kan bli följden när klonazepam ges samtidigt som andra centralt verkande medel inklusive alkohol.

Alkohol bör undvikas hos patienter som får klonazepam (se avsnitt 4.4 och 4.9).

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

4.6 Graviditet och amning

Graviditet:

Resultat från prekliniska studier kan inte utesluta att klonazepam kan ge medfödda missbildningar. Från epidemiologiska utvärderingar finns belägg för att antiepileptika är teratogena. Från publicerade epidemiologiska rapporter är det dock svårt att fastställa vilket läkemedel, eller kombination av läkemedel, som orsakar missbildningarna hos det nyfödda barnet. Möjligheten finns också att andra faktorer, t ex genetiska faktorer eller själva epilepsisjukdomen, är en viktigare orsak till missbildningarna än läkemedelsbehandlingen. Under graviditet bör läkemedlet endast ges om de potentiella fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Under graviditet får Iktorivil endast ges på strikt indikation. Klonazepam passerar placenta och går över till fostret och kan efter kontinuerlig tillförsel under längre tid av graviditeten, efter tillförsel av höga doser i sista trimestern eller under förlossningen ge upphov till oregelbunden hjärtrytm hos det ofödda barnet. Hos det nyfödda barnet kan det ge upphov till hypotoni, påverkan av andningsfunktionen, hypotermi och försämrad aptit. I enstaka fall har också abstinenssymtom hos barnet rapporterats. Man ska ha i åtanke att både graviditeten i sig och abrupt utsättande av läkemedlet kan orsaka exacerbation av epilepsi.

Amning:

Klonazepam passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Mödrar som behandlas med Iktorivil ska inte amma. Om Iktorivil är indicerat ska amningen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iktorivil kan, även vid rekommenderade doser, försämra reaktionsförmågan, vilket man bör beakta vid tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete. Denna effekt förvärras genom konsumtion av alkohol.

Att köra bil, hantera maskiner och utföra andra farliga aktiviteter bör därför undvikas helt, eller åtminstone under de första dagarna av behandlingen. Det är upp till läkaren att besluta vad som är bäst för patienten och beslutet ska baseras på hur patienten svarar på behandlingen och vilken dos som ges (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Efter marknadsintroduktionen

Immunsystemet: Allergiska reaktioner och i mycket sällsynta fall anafylaxi.

Psykiska störningar: Emotionella störningar och humörstörningar, förvirring, desorientering, hyperaktivitet.

Depression kan uppkomma hos patienter som behandlas med Iktorivil, men det kan också associeras till den underliggande sjukdomen.

Följande paradoxala reaktioner har observerats: Rastlöshet, irritabilitet, aggressivitet, agitation, nervositet, fientlighet, oro, sömnstörningar, vanföreställningar, ilska, mardrömmar och onormala drömmar, hallucinationer, psykos, hyperaktivitet, olämpligt beteende och andra beteendebiverkningar. Om detta inträffar under behandling med Iktorivil ska gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se även *Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen* i avsnitt 4.4). Paradoxala reaktioner förekommer oftare hos barn och hos äldre.

I sällsynta fall kan förändrad libido förekomma.

Beroende och abstinenssymtom (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet: Koncentrationssvårigheter, somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, muskelhypotoni, yrsel, ataxi (se avsnitt 4.4).

Huvudvärk har observerats i sällsynta fall.

Provokation av krampanfall har observerats i mycket sällsynta fall.

Reversibla symtom såsom dysartri, koordinationsstörningar och gångstörningar (ataxi) samt nystagmus (se avsnitt 4.4).

Anterograd amnesi och amnesi, som kan förknippas med olämpligt uppförande (se avsnitt 4.4).

En ökad frekvens av anfall vid vissa former av epilepsi (se avsnitt 4.4).

Ögon: Reversibla synförändringar (diplopi) (se avsnitt 4.4).

Vanligt förekommande är nystagmus.

Hjärtat: Hjärtsvikt inklusive hjärtstillestånd.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: Andningsdepression (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen: Illamående och magbesvär har rapporterats i sällsynta fall.

Hud och subkutan vävnad: Urtikaria, klåda, utslag, övergående håravfall och pigmentförändringar kan uppkomma i sällsynta fall.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Muskelsvaghet (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar: I sällsynta fall kan urininkontinens förekomma.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: I sällsynta fall kan erektil dysfunktion uppkomma.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället: Trötthet och slöhet (se avsnitt 4.4).

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer: Det har förekommit rapporter på fall och frakturer hos patienter som använder bensodiazepiner. Risken ökar hos de som samtidigt tar andra sederande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

Undersökningar: I sällsynta fall kan trombocytopeni uppkomma.

Trötthet, somnolens, muskelhypotoni, yrsel, ataxi och koordinationsstörningar är i allmänhet övergående och försvinner vid fortsatt behandling. De uppträder särskilt vid behandlingens insättande och kan undvikas om preparatet insätts med långsamt ökande dos. Vid högdos- eller långtidsbehandling kan dysartri, ataxi eller synstörningar i form av dubbelseende förekomma. Andningsdepression kan förekomma, framför allt vid intravenös administrering och kan undvikas genom noggrann individuell justering av dosen. Provokation av grand mal anfall har iakttagits i några fall. Hos icke-epileptiker kan denna biverkan förväntas vara ovanlig.

Symtom i form av hyperaktivitet, aggressivitet, irritabilitet och förvirringstillstånd kan uppträda. Dessa symtom försvinner hos vissa patienter genom dosreduktion, medan de hos andra försvinner först vid utsättning (beträffande utsättning se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population:

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: Ökad produktion av saliv och bronkiellt sekret hos spädbarn och yngre barn (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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom: Vanligtvis orsakar bensodiazepiner sömnhet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdosis av klonazepam är sällan livshotande vid monoterapi av läkemedlet, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i någon enstaka timme, men kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Ökad frekvens av epileptiska anfall kan förekomma hos patienter med plasmakoncentrationer som är över det terapeutiska intervallet. Bensodiazepinernas andningsdepressiva effekter är mer allvarliga hos patienter med respiratorisk sjukdom.

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

Behandling: Patienternas vitala funktioner bör följas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan behöva symptomatisk behandling för effekter på hjärta och lunga eller centralnervösa effekter.

Ytterligare absorption bör förhindras med lämplig metod, t ex behandling med aktiverat kol inom 1-2 timmar. Om aktiverat kol används är skydd av luftvägarna nödvändigt för dåliga patienter. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinemässigt.

Vid svår CNS-depression överväg användning av en bensodiazepinantagonist (flumazenil). Den ska endast administreras under noggrann övervakning. Flumazenil har en kort halveringstid (cirka 1 timme) och därför måste patienter som fått detta övervakas efter det att effekten av läkemedlet har avtagit. Bensodiazepinantagonister ska användas med extrem försiktighet vid närvaro av läkemedel som sänker krampträskeln (t ex tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

Varning

Observera att bensodiazepinantagonisten (flumazenil), som reverserar de centralnervösa effekterna och som främst är inducerat vid allvarlig bensodiazepinförgiftning för att undvika intubation och respiratorvård, är olämpligt att ge till epileptiker som behandlats med

bensodiazepiner. Antagonism av bensodiazepineffekten hos dessa patienter kan framkalla krampanfall.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, ATC-kod: N03AE01

Klonazepam är ett bensodiazepinderivat.

Bensodiazepiners centrala verkningsmekanism sker via förstärkning av GABA-medierad inhibition. Vid närvaro av bensodiazepiner ökar affiniteten hos GABA-receptorn för GABA och detta resulterar i en ökad effekt av frisatt GABA.

Pediatrisk population: Hos nyfödda tolererades doser om 0,1 mg/kg klonazepam som givits som kort infusion utan märkbara biverkningar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Klonazepam absorberas snabbt och nästan fullständigt efter en peroral administrering av Iktorivil tablett. Maximala plasmakoncentrationer av klonazepam erhålls efter 1-4 timmar. Den absoluta tillgängligheten är i medeltal 90% med stora skillnader mellan individer. Iktorivil tablett är bioekvivalent med den orala lösningen beträffande omfattningen av klonazepams absorption, medan absorptionshastigheten är något långsammare för tabletterna.

Steady state uppnås efter 5–10 dygn. Plasmakoncentrationen av klonazepam vid steady state vid dosering en gång dagligen är trefaldigt högre än den vid en peroral enkeldos. Den beräknade kvoten för ackumulering för en dosering två gånger dagligen respektive tre gånger dagligen är 5 respektive 7. Efter flera perorala doser à 2 mg tre gånger dagligen var plasmakoncentrationen före dos vid steady state i medeltal 55 ng/ml. Det är inte formellt visat att farmakokinetiken för klonazepam är linjär i förhållande till dosen. Det finns dock sparsamma data från spridda källor som tyder på att farmakokinetiken inte är påtagligt icke-linjär. Klonazepams terapeutiska intervall för den kramplösande effekten ligger mellan 20-70 ng/ml.

Allvarliga toxiska effekter, inklusive ökad frekvens av anfall, förekommer mer hos patienter med steady-state plasmakoncentrationer som är över det terapeutiska intervallet.

Efter en intramuskulär administrering erhålls maximala plasmakoncentrationer av klonazepam efter ca 3 timmar och biotillgängligheten är 93%. Varierande absorptionsmönster kan ibland ses efter i.m. administrering.

Distribution: Halveringstiden för distribution är ca 0,5 till 3,5 timmar. Distributionsvolymen är 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är 82-86%.

Elimination: Halveringstiden för elimination är i medeltal 30-40 timmar och är oberoende av dos. Clearance är nära 55 ml/min oberoende av kön. 50-70% av dosen utsöndras i urinen och 10-30% i feces som metaboliter. Vanligtvis utsöndras mindre än 2% av den givna dosen som

oförändrat klonazepam i urinen.

Metabolism: Klonazepam metaboliseras praktiskt taget fullständigt till 7-amino-klonazepam och via N-acetylering till 7-acetamido-klonazepam. Hydroxylering vid C-3-positionen sker också. Hepatiskt cytokrom P450 3A4 är delaktig i nitroreduceringen av klonazepam till metaboliter med svag eller ingen farmakologisk aktivitet. Metaboliterna återfinns i urinen som både fria och konjugerade (glukuronider och sulfat) substanser.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion: Nedsatt njurfunktion påverkar sannolikt inte klonazepams farmakokinetik eftersom substanser huvudsakligen elimineras genom metabolism.

Nedsatt leverfunktion: Inverkan av nedsatt leverfunktion på klonazepams farmakokinetik har inte undersökts. Plasmaproteinbindningsgraden av klonazepam hos patienter med cirros skiljer sig statistiskt signifikant från den hos friska personer (fri fraktion $17,1 \pm 1,0\%$ jämfört med $13,9 \pm 0,2\%$) men omfattningen av skillnaden har möjligen endast marginell klinisk betydelse.

Äldre patienter: Klonazepams farmakokinetik hos äldre patienter har inte fastställts.

Pediatrik population: Generellt liknar elimineringskinetiken hos barn den som observerats hos vuxna. Efter terapeutiska doser till barn ($0,03\text{--}0,11\text{ mg/kg}$) var serumkoncentrationerna inom samma intervall ($13\text{--}72\text{ ng/ml}$) som de effektiva koncentrationerna hos vuxna.

Hos nyfödda ledde doser om $0,10\text{ mg/kg}$ till koncentrationer mellan $28\text{--}117\text{ ng/ml}$ vid slutet av en kort infusion och minskade till $18\text{--}60\text{ ng/ml}$ 30 minuter senare. Hos nyfödda var clearance-värdena beroende av den postnatale åldern. Begränsade data indikerar att halveringstiden för elimination per kilo kroppsvikt hos prematura och fullgångna spädbarn (gestationsålder $28\text{--}42$ veckor, postnatal ålder $0,5\text{--}44$ dagar) är jämförbar med dem som rapporterats för vuxna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Klonazepam var reproduktionstoxiskt i rått och kvarstående beteenderubbningar sågs hos avkomman. Inga teratogena effekter sågs i rått eller mus. I kanin observerades en låg, förekomst av missbildningar (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxt stjernebrae och defekter på armar och ben).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackarinnatrium, glacial ättiksyra, propylenglykol, smakämne persika (innehåller bland annat bensylbensoat).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasflaska med dropp innehållande 10 ml orala droppar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Håll flaskan med öppningen nedåt. Använd sked.

Varning: håll inte Iktorivil droppar i munnen direkt från flaskan.
Efter varje öppning, se till att droppanordningen är låst på flaskhalsen.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV TILLSTÅND ATT SÄLJA PARALLELLIMPORTERAT LÄKEMEDEL

Abboxia AB
Box 50
431 21 Mölndal

8 NUMMER PÅ TILLSTÅND FÖR FÖRSÄLJNING

58017

9 DATUM FÖR FÖRSTA TILLSTÅND/FÖRNYAT TILLSTÅND

2021-09-21

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-06