

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iqtopam, 1 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat till lösning (en ampull) innehåller 1 mg klonazepam.

Hjälpämnen med känd effekt

Vattenfri etanol (158 mg/ml), bensylalkohol (31 mg/ml), propylenglykol (805 mg/ml).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

En färglös eller svagt gulgrön lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av epilepsi, generaliserade anfall (absenser, myokloniska anfall, tonisk-kloniska anfall), partiella anfall och status epilepticus hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosering vid epilepsi

Doseringen är individuell och anpassas till patientens ålder, klinisk effekt och tolerans. Information om intravenös administrering finns i avsnitt 4.4.

Vuxna och ungdomar (12-18 år):

Långsam intravenös injektion (upp till cirka 5 minuter) av 1 ampull klonazepam (1 mg) spädd med 1,0 ml vatten för injektionsvätskor. För vuxna och ungdomar kan denna dos upprepas efter behov. Maximal rekommenderad dos till vuxna och ungdomar är 20 mg dagligen.

Dosen kan ges som en intramuskulär injektion eller långsam intravenös infusion (se avsnitt 6.6).

Intramuskulär (i.m.) administrering ska endast användas i exceptionella fall, när intravenös administrering inte är möjlig. Detta på grund av den långsamma absorptions hastigheten efter i.m. administrering (efter i.m. administrering är $T_{\max}$ 3 timmar, se avsnitt 5.2).

Äldre

Lägsta möjliga dos ska användas till äldre patienter och försiktighet ska iaktas vid dositering (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population:

På grund av formuleringens innehåll av etanol, bensylalkohol och propylenglykol, är detta läkemedel inte avsett att användas till spädbarn och barn under 12 års ålder (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt för klonazepam hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Med tanke på farmakokinetiken (se avsnitt 5.2) krävs dock ingen dosjustering för dessa patienter.

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.

Utsättning

Klonazepam ska inte sättas ut abrupt. Utsättning ska ske med långsam sänkning av dosen för att undvika att framkalla tonisk-kloniska anfall. Utsättningssymtom är mycket varierande och kan kvarstå i några få timmar upp till en vecka eller mer. I mindre allvarliga fall kan utsättningssymtom vara begränsade till tremor, rastlöshet, insomni, ångest, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Dock kan utsättningssymtom som svettningar, muskel- och bukspasmer och förändrad medvetandegrad förekomma. I sällsynta fall kan delirium och kramper förekomma.

I händelse av utsättningssymtom krävs noggrann medicinsk övervakning och patientstöd.

Administreringsätt

Läkemedlet kan administreras som långsam intravenös injektion, intravenös infusion eller som en intramuskulär injektion.

Långsam intravenös injektion

Långsam intravenös injektion ska användas för akut behandling, inte för långtidsbehandling.

Lösningen i en ampull av produkten innehållande 1 mg aktiv substans ska endast användas efter spädning med 1,0 ml vatten för injektionsvätskor för att förhindra lokal irritation vid injektionsstället. Injektionsvätskan, lösningen, ska beredas omedelbart före administreringen.

Intravenös infusion

Infusionsvätskan, lösningen, ska användas för långtidsbehandling och beredas omedelbart före administrering.

All intravenös behandling ska administreras långsamt med kontinuerlig övervakning av EEG, andning och blodtryck.

Intramuskulär injektion

Intramuskulär (i.m.) administrering ska endast användas i exceptionella fall, när intravenös administrering inte är möjlig. Detta på grund av den långsamma absorptions hastigheten efter i.m. administrering. Vid intramuskulär injektion ska läkemedlet inte spädas eftersom administreringen i sådant fall blir mer smärtsam.

Det finns belägg för att klonazepam kan adsorberas på infusionspåsar och infusionsaggregat av plast som innehåller PVC. Detta kan leda till en minskning av klonazepamkoncentrationen med upp till 50 %, särskilt om färdigberedda påsar innehållande klonazepam förvaras i 24 timmar eller mer i varm omgivning eller om långa slangset eller långsam infusionstakt används. PVC-innehållande påsar och infusionsaggregat ska undvikas vid infusion av klonazepam. Vid infusion av klonazepam ska försiktighet iakttas vid byte mellan PVC- och icke-PVC-innehållande påsar och infusionsaggregat.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot något annat läkemedel i bensodiazepingruppen.
- Allvarlig andningssvikt.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Patienter i koma.
- Patienter med känt missbruk av läkemedel, droger eller alkohol.
- Barn under 12 års ålder.

4.4 Varningar och försiktighet

Suicidtankar, självmordsbeteende och depression

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 risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk i samband med klonazepam.

Patienterna ska därför övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienter (och vårdare av patienter) ska söka medicinsk rådgivning vid tecken på suicidtankar och självmordsbeteende. Patienter med depression och/eller självmordsförsök i anamnesen ska övervakas noga.

CNS

Iqtopam får endast användas med särskild försiktighet hos patienter med spinal eller cerebral ataxi.

Samtidig användning av alkohol/CNS-depressiva substanser

Samtidig användning av klonazepam och alkoholhaltiga drycker och/eller CNS-depressiva substanser ska undvikas. Sådan användning kan öka de kliniska effekterna av klonazepam, inklusive djup sedering, kliniskt relevant respiratorisk och/eller kardiovaskulär depression (se avsnitt 4.5).

Amnesi

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

Myasthenia gravis

Särskild försiktighet ska iakttas vid administrering av klonazepam till patienter med myasthenia gravis på grund av den ytterligare risken för muskelsvaghet och andningsdepression.

Psykiska och "paradoxala" reaktioner

Under behandling med bensodiazepiner har paradoxala reaktioner som rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggression, ångest, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykos, olämpligt beteende och andra beteendestörningar rapporterats (se avsnitt 4.8). Paradoxala reaktioner kan vara en klasseffekt av bensodiazepiner. Om detta inträffar vid behandling med Clonazepam Iqtopam ska gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se *Behandlingsavbrott eller dossänkning*). Paradoxala reaktioner är vanligare hos barn och äldre.

Pediatrisk population

På grund av formuleringens innehåll av etanol, bensylalkohol och propylenglykol, är detta läkemedel inte avsett att användas till spädbarn eller till barn under 12 års ålder (se avsnitt 4.3).

Respiratoriska sjukdomar

Doseringen av klonazepam måste justeras noggrant efter individuella behov hos patienter med befintlig respiratorisk sjukdom (t.ex. kroniskt obstruktiv lungsjukdom). Effekter på respirationssystemet kan förvärras hos patienter med befintlig obstruktion av luftvägarna eller hjärnskada eller om patienter har fått andra läkemedel som nedsätter andningen. Denna effekt kan vanligtvis undvikas genom noggrann anpassning av dosen till individuella behov.

Påverkan på reaktionsförmågan

Liksom alla läkemedel av denna typ kan Iqtopam, beroende på dos, administreringssätt och individuell känslighet, förändra patientens reaktionsförmåga (t.ex. körförmågan eller beteende i trafiken) (se avsnitt 4.7).

Som en allmän regel får patienter med epilepsi inte köra bil. Även om sjukdomen är tillräckligt kontrollerad med klonazepam, är det viktigt att tänka på att eventuell ökning av dosen eller förändring

av tidpunkten för dosering kan påverka patientens reaktionsförmåga beroende på individuell känslighet. Se även avsnitt 4.7.

Samtidig behandling med antiepileptika

Doseringen av klonazepam måste anpassas noga efter individuella behov hos patienter som behandlas med centralt verkande läkemedel eller kramplösande (antiepileptiska) substanser (se avsnitt 4.5).

Behandlingsavbrott eller dossänkning

Behandling med antiepileptika, inklusive klonazepam, får inte avbrytas abrupt på grund av risken för att utlösa status epilepticus. Om behandlande läkare bedömer att dosen behöver sänkas eller sättas ut, måste detta ske gradvis. I sådant fall är kombination med andra antiepileptika indicerad.

Intravenös administrering

En ven med godtagbar diameter ska väljas för intravenös administrering. Injektionen måste administreras mycket långsamt under kontinuerlig övervakning av EEG, andning och blodtryck. Snabb injektion eller användning av en ven med för liten diameter medför risk för tromboflebit som kan leda till trombos. Andningsdepression kan förekomma, särskilt efter intravenös administrering av klonazepam.

Hos vuxna och ungdomar ska injektionstakten inte vara högre än 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml beredd lösning) per minut (se avsnitt 4.2). Biverkningar som inbegriper nerv- och muskelsystemet, däribland trötthet, förekommer relativt ofta och är vanligen övergående. De avklingar i allmänhet spontant under behandlingens gång eller efter dossänkning. Dessa effekter kan delvis förhindras genom långsam dosökning i början av behandlingen (se avsnitt 4.8).

Porfyri

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

Anamnes med missbruk och beroende

Användning av bensodiazepiner kan leda till utveckling av fysiskt och psykiskt beroende (se avsnitt 4.8). I synnerhet långvarig behandling eller behandling med höga doser kan leda till reversibla rubbningar som dysartri, försämrad förmåga att koordinera rörelser och gång (ataxi), nystagmus och synstörningar (diplopi). Anterograd amnesi kan förekomma vid användning av bensodiazepiner i terapeutiska doser och risken ökar vid högre doser. Anamnetiska effekter kan vara associerade med olämpligt beteende. Vid vissa former av epilepsi är en ökning av anfallsfrekvensen (se avsnitt 4.8) möjlig under långtidsbehandling.

Risken för beroende och/eller missbruk ökar med dos och behandlingstid. Den är också högre hos patienter med tidigare alkohol- och eller drogmissbruk.

När fysiskt beroende väl har utvecklats, åtföljs abrupt utsättning av behandlingen av utsättningssymtom. Under långtidsbehandling kan utsättningssymtom utvecklas efter användning under en längre period, särskilt om dosen är hög eller om den dagliga dosen sänks snabbt eller sätts ut abrupt. Symtomen innefattar tremor, svettningar, agitation, sömnstörningar och ångest, huvudvärk, muskelsmärta, extrem ångest, spänningstillstånd, rastlöshet, förvirring, irritabilitet och epileptiska anfall, vilka kan vara associerade med den underliggande sjukdomen.

I svåra fall kan följande symtom uppstå: störd verklighetsuppfattning, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet för ljus, ljud och fysisk beröring eller hallucinationer. Eftersom risken för utsättningssymtom är större efter abrupt utsättning av behandlingen ska abrupt utsättning av läkemedlet undvikas och behandlingen – även om den är kortvarig – sättas ut genom att den dagliga dosen sänks gradvis. Risken för utsättningssymtom ökar när bensodiazepiner används tillsammans med lugnande medel som tas under dagtid (korstolerans).

Äldre

Särskild försiktighet ska iakttas under titreringsfasen av klonazepambehandling hos äldre patienter.

Bensodiazepinernas farmakologiska effekter förefaller att vara större hos äldre patienter. Detta kan leda till förstärkta muskelrelaxerande effekter (vilket kan leda till fall och frakturer), ökade kardiorespiratoriska effekter och allvarigare kognitiva och sederande effekter jämfört med hos yngre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Bensodiazepiner kan inducera hepatisk encefalopati hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Därför ska försiktighet och lägsta möjliga dos användas vid behandling av patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). Klonazepam är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Anamnes med alkohol- eller drogmissbruk

Detta läkemedel ska användas med extrem försiktighet hos patienter med alkohol- eller drogmissbruk i anamnesen eller i händelse av akut intoxikation med alkohol eller droger.

Detta läkemedel innehåller bensylalkohol, etanol och propylenglykol

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 31 mg bensylalkohol i varje ampull, vilket motsvarar 31 mg/ml. 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 på grund av ackumulering hos små barn.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, gravida eller ammande p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidos).

Etanol

Detta läkemedel innehåller 80 vol % etanol (alkohol), d.v.s. upp till 158 mg per dos, motsvarande 4 ml öl, eller 2 ml vin per dos.

En dos på 20 mg av detta läkemedel administrerad till en vuxen som väger 70 kg skulle resultera i en exponering för 45 mg/kg etanol, vilket kan orsaka en ökning av alkoholhalten i blodet på cirka 7,5 mg/100 ml (se bilaga 1 till rapporten EMA/CHMP/43486/2018).

Som jämförelse är alkoholhalten i blodet hos en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl troligen cirka 50 mg/100 ml.

Mängden alkohol i detta läkemedel ger troligtvis inga effekter hos vuxna och ungdomar.

Alkoholen i detta läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel. Samtidig administrering med läkemedel som innehåller propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och framkalla biverkningar, särskilt hos små barn med låg eller omogen metabolisk kapacitet.

Om detta läkemedel ges långsamt över 2 timmar kan effekterna av alkohol minskas.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 805 mg propylenglykol i varje ampull, vilket motsvarar 805 mg/ml.

Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas så som etanol kan inducera allvarliga biverkningar hos 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. Därför ska propylenglykol ges till gravida eller ammande patienter efter en individuell bedömning.

Medicinsk övervakning krävs hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion eftersom biverkningar orsakade av propylenglykol har rapporterats, såsom akut njursvikt (akut tubulär nekros) och leversvikt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Iqtopam kan administreras samtidigt med ett eller flera antiepileptiska läkemedel. Patientens svar på behandlingen ska dock utvärderas noga innan behandlingsregimen utökas med ett extra läkemedel eftersom det är mer sannolikt att biverkningar som sedering och apati uppstår. I sådana fall måste dosen av vart och ett av läkemedlen anpassas för att optimal önskad effekt ska uppnås.

Samtidig behandling med fenytoin eller primidon kan förändra (vanligen öka) serumkoncentrationen av dessa två substanser.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

De antiepileptiska läkemedlen fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin och valproat kan öka clearance av klonazepam och därmed sänka plasmakoncentrationerna av klonazepam vid kombinationsbehandling.

Klonazepam inducerar inte själv de enzymer som ansvarar för dess metabolism.

In vitro-data indikerar att CYP3A4 katalyserar klonazepams metabolism men graden av CYP3A4:s bidrag till elimineringen av klonazepam har inte kvantifierats *in vivo*. Försiktighet rekommenderas vid in- och utsättning och under behandling med läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 eftersom en dosjustering kan krävas. Sådana läkemedel inkluderar vissa naturläkemedel och (traditionellt) växtbaserade läkemedel, t.ex. johannesört. Klonazepam inducerar inte själv de enzymer som ansvarar för dess metabolism.

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

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Kombinationen klonazepam och valproinsyra kan i sällsynta fall framkalla absenser.

Ökade effekter på sedering, andning och hemodynamik kan förekomma när klonazepam administreras samtidigt med andra centralt verkande depressiva substanser, däribland alkohol. Varningar beträffande andra CNS-depressiva substanser, däribland alkohol, finns i avsnitt 4.9 Överdoser.

Vid kombinationsbehandling med CNS-depressiva läkemedel måste dosen av vart och ett av läkemedlen anpassas för att optimal effekt ska uppnås.

Opioider

Samtidig användning av sederande läkemedel som bensodiazepiner eller besläktade läkemedel, såsom klonazepam, tillsammans med opioider ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och dödsfall på grund av additiv CNS-depressiv effekt. Doseringen vid och längden på samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Risker relaterade till epilepsi och antiepileptika i allmänhet

För alla antiepileptiska läkemedel har det visats att prevalensen av missbildningar hos barn till behandlade kvinnor med epilepsi är två till tre gånger högre än frekvensen på cirka 3 % i den allmänna befolkningen. I den behandlade populationen har en ökning av missbildningar noterats vid polyterapi.

I vilken mån behandlingen och/eller det underliggande tillståndet är orsaken har inte klarlagts. Utsättning av alla antiepileptiska behandlingar kan leda till en exacerbation av sjukdomen som kan vara skadlig för modern och fostret.

Risker relaterade till klonazepam

Baserat på djurstudier går det inte att utesluta att klonazepam har potential att orsaka medfödda missbildningar (se avsnitt 5.3).

Klonazepam passerar placenta hos människa. Administrering av höga doser i graviditetens sista trimester eller under värkarbetet kan orsaka oregelbunden hjärtrytm hos fostret och hypotermi, hypotoni, lätt andningsdepression och försämrat födointag hos den nyfödda. I enstaka fall har även utsättningssymtom hos barnet rapporterats. Det är viktigt att ha i åtanke att både graviditeten i sig och abrupt utsättning av läkemedlet kan orsaka exacerbation av epilepsi.

Iqtopam innehåller bensylalkohol. Eftersom detta konserveringsmedel kan passera placenta och kan orsaka ackumulerad toxicitet (metabolisk acidosis) ska Iqtopam användas med försiktighet under graviditet.

Iqtopam innehåller propylenglykol. 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 bröstmjölk. Därför ska propylenglykol ges till gravida eller ammande patienter efter en individuell bedömning.

Amning

Klonazepam utsöndras i bröstmjölk i sådan mängd att det finns risk att ammade nyfödda barn/spädbarn påverkas även vid terapeutiska doser.

Amning ska avbrytas under behandling med Iqtopam.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid användning enligt ordinationen kan klonazepam ge sådana reaktioner att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämras. Denna biverkning förstärks vid konsumtion av alkoholhaltiga drycker.

Bilkörning, handhavande av maskiner och andra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet ska därför undvikas helt, eller åtminstone under de första behandlingsdagarna.

4.8 Biverkningar

Biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning

Frekvenskategorierna är följande:

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)

Organsystem/frekvens	Biverkningar
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mycket sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Ingen känd frekvens	Överkänslighet
Psykiatriska sjukdomar	
Sällsynta	Rubbningar av sexualdriften
Ingen känd frekvens	Emotionella störningar, affektiva störningar, förvirring, desorientering, depression, rastlöshet, irritabilitet, aggression, agitation, nervositet, fientlighet, ångest, sömnstörningar, vanföreställningar, ilska, mardrömmar och onormala drömmar, hallucinationer, psykomotorisk hyperaktivitet, psykoser, olämpligt beteende, andra oönskade effekter på beteendet, beroende och utsättningssymtom (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Nedsatt koncentrationsförmåga, somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, hypotoni, yrsel, ataxi (se avsnitt 4.4), nystagmus
Sällsynta	Huvudvärk
Ingen känd frekvens	Reversibla störningar (dysartri, nedsatt förmåga att koordinera rörelser och gång (ataxi), anterograd amnesi och amnesi som kan vara associerad med olämpligt beteende (se avsnitt 4.4), epilepsi
Ögon	
Ingen känd frekvens	Diplopi (se avsnitt 4.4)
Hjärtsjukdomar	
Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt (inklusive hjärtstillestånd)
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	
Ingen känd frekvens	Andningsdepression (se avsnitt 4.4)
Magtarmkanalen	
Sällsynta	Illamående, smärta i övre delen av buken
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	
Sällsynta	Urtikaria, klåda, utslag, tillfälligt håravfall, pigmenteringsförändringar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelsvaghet (se avsnitt 4.4)
Njur- och urinvägssjukdomar	
Sällsynta	Urininkontinens
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst	
Sällsynta	Erektill dysfunktion
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	
Vanliga	Fatigue (trötthet, apati) (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Paradoxala reaktioner, inklusive irritabilitet, tromboflebit/trombos

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Risk för fall och fraktur
Utredningar	
Sällsynta	Trombocytopeni

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 via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Bensodiazepiner orsakar vanligen sömnhet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av Iqtopam är sällan livshotande om läkemedlet tas ensamt, men kan leda till areflexi, apné, hypotoni, kardiorespiratorisk depression och koma. Om koma uppträder, varar den vanligen några timmar, men den kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Bensodiazepinernas andningsdeprimerande effekter är allvarigare hos patienter med respiratoriska sjukdomar.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra CNS-depressiva substanser, inklusive alkohol.

Behandling

Det är nödvändigt att övervaka patienternas vitala parametrar och att sätta in erforderliga åtgärder beroende på patientens kliniska status. Patienter kan i synnerhet behöva symptomatisk behandling av kardiorespiratoriska effekter eller centralnervösa effekter.

Vid svår CNS-depression kan användning av bensodiazepinantagonisten flumazenil övervägas, men under noga övervakade förhållanden. Flumazenil har kort halveringstid (cirka en timme). Därför måste patienter som administrerats flumazenil övervakas efter att dess effekter har avklingat. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet i närvaro av substanser som sänker anfallströskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva). Mer information om korrekt användning av flumazenil (Anexate) finns i dess produktresumé.

Varning

Bensodiazepinantagonisten flumazenil är inte avsedd att användas till patienter med epilepsi som får bensodiazepiner. Behandling med bensodiazepinantagonister kan hos dessa patienter provocera anfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, bensodiazepinderivat

ATC-kod: N03AE01

Bensodiazepinernas centrala verkningsmekanism bygger på förstärkning av GABA-medierad hämning. Klonazepam binder till bensodiazepinreceptorerna och förstärker därmed GABA-systemet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter i.m. administrering föreligger $T_{\max}$ vid ungefär 3 timmar och biotillgängligheten är 93 %. Variationer i klonazepams absorptionsprofil efter i.m. administrering observeras emellanåt. Plasmakoncentrationen av klonazepam, vid vilken optimala effekter observeras, ligger mellan 20 och 70 ng/ml (genomsnitt 55 ng/ml).

Tröskelvärdet för plasmakoncentrationen av klonazepam hos patienter med paniksyndrom är cirka 17 ng/ml.

Distribution

Klonazepam distribueras mycket snabbt till olika organ och kroppsvävnader, med preferentiellt upptag av strukturer i hjärnan. Halveringstiden i distributionsfasen är cirka 0,5-3,5 timmar. Genomsnittlig distributionsvolym för klonazepam beräknas till cirka 3 l/kg. Klonazepam binds till 82-86 % till plasmaproteiner.

Metabolism

Metabolismen av klonazepam inbegriper oxidativ hydroxylering vid C3-positionen och reduktion av 7-nitro-gruppen med bildning via 7-amino till 7-acetylamino-föreningar. Hepatiskt cytokrom P-450 3A4 är delaktig i nitroreduktionen av klonazepam till farmakologiskt inaktiva metaboliter. Huvudmetaboliten är 7-amino-klonazepam, som endast visade svag kramplösande aktivitet i experiment. Fyra ytterligare sekundära metaboliter har identifierats.

Eliminering

Genomsnittligt halveringstid i eliminationsfasen är 30-40 timmar. Clearance är 55 ml/min. Eliminationskinetiken hos barn är likartad den som ses hos vuxna.

Av den totala radioaktiviteten hos en radiomärkt dos utsöndras 50-70 % av klonazepamet i urinen och 10-30 % i avföringen, nästan uteslutande i form av fria eller konjugerade metaboliter. Mindre än 2 % oförändrat klonazepam påvisas i urin. Metaboliterna föreligger i urin både som fria och konjugerade (glukuronid och sulfat) föreningar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njursjukdom påverkar inte klonazepams farmakokinetik. Baserat på kinetiska kriterier behöver dosen inte justeras hos patienter med njursvikt.

Patienter med leversvikt

Effekten av leverfunktionsnedsättning på klonazepams farmakokinetik har inte undersökts.

Äldre

Klonazepams farmakokinetik hos äldre har inte fastställts.

Pediatrisk population

Generellt är eliminationskinetiken hos barn likartad den som ses hos vuxna. Efter terapeutiska doser till barn (0,03-0,11 mg/kg) låg serumkoncentrationerna inom samma intervall (13-72 ng/ml) som de effektiva koncentrationerna hos vuxna.

Hos nyfödda ledde doser på 0,10 mg/kg till koncentrationer mellan 28-117 ng/ml i slutet av en kort infusion och minskade till 18-60 ng/ml 30 minuter senare. Hos nyfödda var clearancevärdena beroende av den postnatale åldern. Begränsade data indikerar att halveringstiden i eliminationsfasen per kilo kroppsvikt hos prematura och fullgångna spädbarn (gestationsålder 28-42 veckor, postnatal ålder 0,5-44 dagar) är jämförbar med dem som rapporterats för 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 kost hos barn påverkar inte koncentrationerna av klonazepam.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenicitet

Inga 2-åriga karcinogenicitetsstudier har utförts med klonazepam. I en 18-månaders klinisk studie på råtta sågs dock inga behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar upp till den högsta testade dosen på 300 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Genotoxiska tester med bakteriella system med *in vitro*- eller värdmedierad metabolisk aktivering gav inga indikationer om att klonazepam har genotoxiska effekter.

Nedsatt fertilitet

Studier av fertilitet och allmän reproduktionsförmåga hos råtta visade en sänkt dräktighetsfrekvens och försämrad överlevnad hos avkomman vid doser på 10 och 100 mg/kg/dag.

Teratogenicitet

Inga maternella eller embryofetala biverkningar observerades hos mus och råtta efter administrering av oralt klonazepam under organogenesen i doser på 20 respektive 40 mg/kg/dag.

I flera studier på kanin efter klonazepamdosor på upp till 20 mg/kg/dag observerades en låg, icke dosberoende incidens av ett likartat mönster av missbildningar (gomspalt, missbildade ögonlock, fusionerade sternbrae och extremitetsdefekter) (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

vattenfri etanol
bensylalkohol
ättiksyra, koncentrerad
propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Bered inte infusioner av Iqtopam med natriumbikarbonatlösning.
Förvara inte lösningen i PVC-påsar. Den aktiva substansen klonazepam absorberas av PVC (se avsnitt 4.2 och 6.6).

6.3 Hållbarhet

3 år

Stabilitet i upp till 2 timmar vid rumstemperatur (25 ± 2 °C) och i kylskåp (2–8 °C) har dokumenterats för intravenös infusion spädd i

- 9 mg/ml (0,9 %) NaCl
- 4,5 mg/ml (0,45 %) NaCl + 25 mg/ml (2,5 %) glukos
- 50 mg/ml (5 %) glukos
- 100 mg/ml (10 %) glukos.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart efter spädning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Får ej frysas. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Anvisningar om förvaring efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ampuller av bärnstensfärgat transparent borosilikatglas med hög hydrolytisk beständighet (typ I). Ampullerna förpackas i två plasttråg innan de placeras i kartongen. Förpackningsstorlek: 10 ampuller à 1 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Långsam intravenös injektion

Lösningen i en ampull av produkten innehållande 1 mg aktiv substans ska endast användas efter spädning med 1,0 ml vatten för injektionsvätskor för att förhindra lokal irritation vid injektionsstället. Injektionsvätskan, lösningen, ska beredas omedelbart före administreringen. Intravenös injektion ska administreras långsamt med kontinuerlig övervakning av EEG, andning och blodtryck.

Intravenös infusion

Infusionsvätskan, lösningen, ska beredas omedelbart före administreringen.

Blanda högst 1 ml (=1 mg) koncentrat i 85 ml infusionsvätska, lösning. Exempelvis kan 3 mg klonazepam (3 ampuller) spädas i 250 ml av följande lösningar: natriumklorid, intravenös infusionsvätska 9 mg/ml (0,9 %), glukos, intravenös infusionsvätska 50 mg/ml (5 %) och 100 mg/ml (10 %) samt natriumklorid och glukos, intravenös infusionsvätska (4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid och 25 mg/ml (2,5 %) glukos).

Det finns belägg för att klonazepam kan adsorberas på påsar och infusionsaggregat av plast som innehåller PVC, vilket leder till en minskning av klonazepamkoncentrationen med upp till 50 %, särskilt om påsar med beredd lösning förvaras i 24 timmar eller mer i varm omgivning eller om långa slangset eller långsam infusionstakt används. PVC-innehållande påsar och infusionsaggregat ska undvikas vid infusion av klonazepam. Vid infusion av klonazepam ska försiktighet iaktas vid byte mellan PVC- och icke-PVC-innehållande påsar och infusionsaggregat.

Eventuella förändringar av färgen på lösningar för injektion och intravenös infusion av läkemedlet har ingen effekt på produktens aktivitet eller egenskaper.

Användning av förpackningar för infusionsvätskor och infusionsaggregat tillverkade av PVC för beredning av lösningar av detta läkemedel rekommenderas inte på grund av den betydande minskningen av klonazepam-innehållet under förvaring. Lösningar av läkemedlet avsedda för infusion i 9 mg/ml (0,9 %) NaCl-lösning, 4,5 mg/ml (0,45 %) NaCl-lösning + 25 mg/ml (2,5 %) glukoslösning, 50 mg/ml (5 %) glukoslösning och 100 mg/ml (10 %) glukoslösning, som förvaras vid rumstemperatur (25 ± 2 °C) i förpackningar innehållande PVC, ska användas inom 1 timme med tanke på förlusten av den aktiva substansen på grund av sorption på PVC.

Intramuskulär injektion

Intramuskulär (i.m.) administrering ska endast användas i exceptionella fall, när intravenös administrering inte är möjlig. Detta på grund av den långsamma absorptions hastigheten efter i.m. administrering. Vid intramuskulär injektion ska läkemedlet inte spädas eftersom administreringen i sådant fall blir mer smärtsam.

Om det går att undvika ska Iqtopam-ampuller med den aktiva substansen inte tas ut ur förpackningen som skyddar produkten mot ljus.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st.th.,
1265 Köpenhamn K
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61494

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-01-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-11-13