

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клонарекс 2,5 mg/ml перорални капки, разтвор
Clonareks 2,5 mg/ml oral drops, solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от разтвора съдържа 2,5 mg клоназепам (*clonazepam*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор.

Бистър, бледожълт разтвор със сладък цитрусов аромат.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Всички клинични форми на епилепсия и гърчове при новородени, деца и възрастни, особено абсанси (*petit mal*), включително атипични абсанси; първични или вторично генерализирани тонично-клонични припадъци (*grand mal*), тонични или клонични припадъци, парциални (огнищни) пристъпи с проста или комплексна симптоматика; различни форми на миоклонични пристъпи, миоклонус и свързани абнормни движения.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

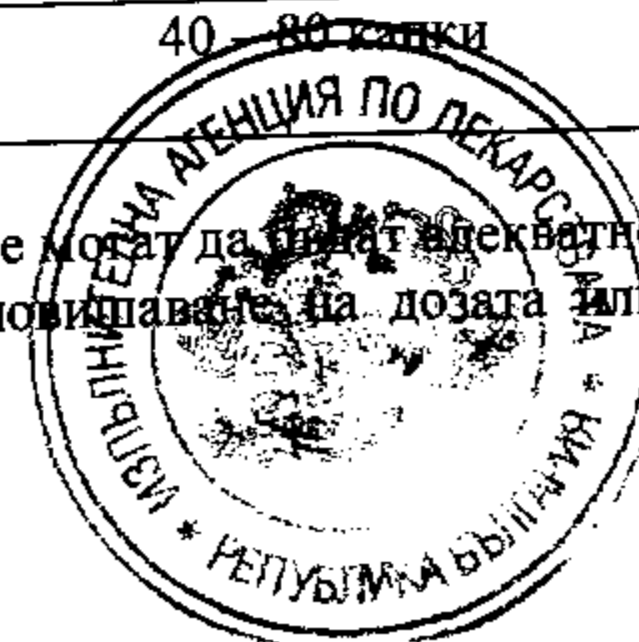
Дозата на клоназепам е строго индивидуална и зависи преди всичко от възрастта на пациента. Тя трябва да бъде определена за всеки пациент, като се вземат предвид степента на повлияването и поносимостта. За да се избегнат нежелани реакции в началото на лечението е необходимо то да започне с ниска доза, която да бъде постепенно повишавана до постигане на поддържаща доза съобразена с индивидуалните нужди на пациента.

Препоръчителни начални и поддържащи дози. Поддържащите дози биха могли да бъдат повишавани при необходимост:

Възраст	Препоръчителна начална доза (mg)	Дневна поддържаща доза	
		mg	Капки
Кърмачета (от 0 до 1 година)	0,25 mg (или по-малко)	0,5 - 1 mg	5 - 10 капки
Малки деца (от 1 до 5 години)	0,25 mg (или по-малко)	1,5 - 3 mg	15 - 30 капки
По-големи деца (от 5 до 12 години)	0,5 mg (или по-малко)	3 - 6 mg	30 - 60 капки
Възрастни и деца над 12 години	1 mg (или по-малко)	4 - 8 mg	40 - 80 капки

При определени форми на епилепсия в детската възраст, някои пациенти не могат да бъдат адекватно контролирани с клоназепам. Контролът може да бъде възстановен с повишаване на дозата или

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160025
Разрешение №	
ВГ/МА/МР - 63966	20-11-2023
Одобрение №	/



прекъсване на лечението с клоназепам за 2-3 седмици. През периода на прекъсване на лечението, пациентът трябва да бъде под наблюдение и при необходимост да се приложи лечение с други лекарствени продукти.

Педиатрична популация

Дозата се определя от лекар и се изчислява спрямо телесното тегло. Обичайната дозировка е от 0,01 до 0,03 mg на kg телесна маса, разделени на 2 или 3 приема.

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст са особено чувствителни към ефектите на централните депресанти. Препоръчва се началната доза клоназепам да не надхвърля 0,5 mg/дневно. Дозата трябва да бъде внимателно определена от лекуващия лекар, който да прецени необходимостта от намаляване на поддържащите дози посочени за възрастни.

Начин на приложение

Лечението трябва да започне с ниски дози. Дозата трябва да се повишава постепенно докато се достигне подходящата за всеки пациент поддържаща доза.

Общата дневна доза трябва да се раздели на 3-4 дози, които да се приемат на равни интервали през деня. Ако дозите не са разделени по равно, най-голямата от тях трябва да се прилага вечер преди лягане. Поддържащата доза се достига след 3-4 седмично лечение.

Капките трябва да се приемат в лъжица, задължително разредени с вода, чай или плодов сок. Да не се приемат директно в неразреден вид.

Инструкции за работа

Бутилката трябва да се държи в изправено положение с отвора надолу. Ако течността не излиза от капкомера, бутилката трябва да се преобърне няколко пъти или да се разклати внимателно.

4.3 Противопоказания

Клонарекс не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на лекарството изброени в точка 6.1 при пациенти с остра белодробна недостатъчност, тежка дихателна недостатъчност, сънна апнея, миастения гравис, тежка чернодробна недостатъчност.

Въпреки че може да бъде използван при пациенти с откритоъгълна глаукома, които са подложени на съответно лечение, Клонарекс е противопоказан при закритоъгълна глаукома.

Клонарекс не трябва да се прилага при пациенти в кома или при пациенти, за които се знае, че злоупотребяват с лекарства, наркотици или алкохол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Съобщава се за суицидна идеация и поведение при пациенти лекувани с антиепилептични лекарства при няколко показания. Мета-анализ на рандомизирани плацебо-контролирани изпитвания на антиепилептични лекарствени продукти също е показал слабо повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на възникване на този риск е неизвестен и наличните данни не изключват възможността от повишен риск при клоназепам.

Поради това, пациентите трябва да се проследяват за признаци на суицидна идеация и поведение и да се има предвид подходящо лечение. Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да бъдат съветват да търсят лекарска помощ, ако се появят признаци на суицидни намерения или поведение. Пациентите с анамнестични данни за депресия и/или опити за самоубийство трябва да бъдат поставени под непрекъснато наблюдение.

В случай на загуба на близък или скръбни събития, психологическото приспособяване може да бъде инхибирано от бензодиазепини.



Пациенти, при които е налице комбинация от няколко вида епилептични пристъпи, клоназепам може да повиши честотата или да предизвика внезапно възникване на генерализирани тонично-клонични пристъпи (*grand mal*). Този феномен може да изисква включване в лечението на други антиепилептични продукти или повишаване на техните дози. Едновременното приложение на валпроева киселина и клоназепам може да предизвика появата на абсанси (вж. точка 4.5).

Както и при другите антиепилептични лекарствени продукти, лечението с клоназепам, макар и краткотрайно, не трябва да бъде внезапно прекъсвано, като е необходимо постепенно намаляване на дозата до спиране с оглед на риска от внезапен епилептичен статус. В тези случаи се препоръчва комбинация с други антиепилептични продукти.

Клонарекс трябва да се прилага внимателно при пациенти със сънна апнея, с хронична белодробна недостатъчност или с увредена бъбречна или чернодробна функция, а също така и при пациенти в старческа възраст или страдащи от изтощение. В тези случаи обикновено се налага дозата да бъде намалена.

Клонарекс може да се прилага само с особено внимание при пациенти със спинална или церебрална атаксия, при остра интоксикация с алкохол или наркотици и при пациенти с тежко чернодробно увреждане (напр. цироза на черния дроб).

Едновременната употреба на клоназепам с алкохол или/и депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Тя може да засили клиничните ефекти на клоназепам, което евентуално включва тежка седация, клинично значима респираторна и/или сърдечно-съдова депресия (вж. точка 4.5).

Клонарекс трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с анамнестични данни за злоупотреба с алкохол или наркотици.

При кърмачета и малки деца Клонарекс може да причини увеличена секреция на слюнка и бронхиален секрет. Поради това е нужно специално внимание за поддържане на проходимостта на дихателните пътища.

Дозата Клонарекс трябва внимателно да се коригира според индивидуалните нужди при пациенти с предхождащо заболяване на дихателната система (напр. хронична обструктивна белодробна болест) или на черния дроб, както и при пациенти, провеждащи лечение с други централнодействащи лекарства или антиконвулсивни (антиепилептични) средства (вж. точка 4.5). Ефектите върху дихателната система може да се влошат от налична обструкция на дихателните пътища или мозъчно увреждане, или при прилагане на други лекарства потискащи дишането. По правило, този ефект може да се избегне чрез внимателно коригиране на дозата според индивидуалните нужди.

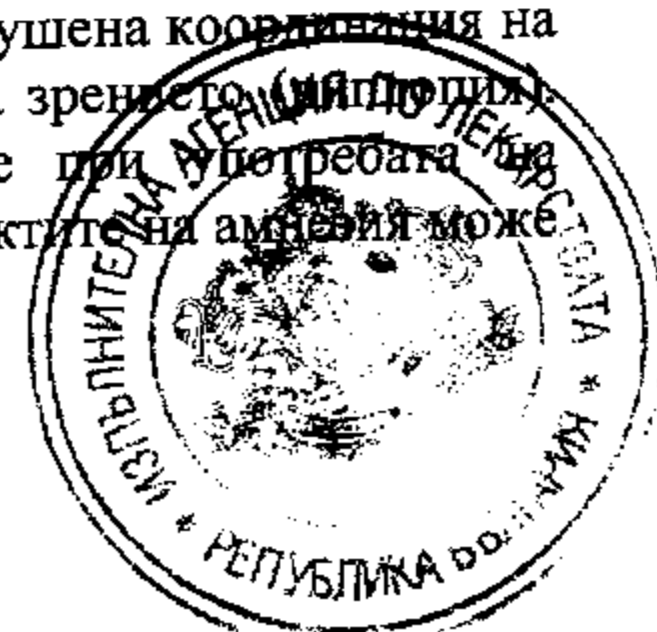
Счита се, че най-вероятно клоназепам няма порфириногенен ефект, въпреки наличието на противоречиви данни. Ето защо клоназепам трябва да се прилага внимателно при пациенти с порфирия.

Както и останалите лекарства от този вид, клоназепам може в зависимост от дозата, начина на приложение и индивидуалната чувствителност да повлияе реакциите на пациента (напр. способността му да шофира или поведението му на пътя) (вж. точка 4.7).

Като правило, пациентите с епилепсия не бива да шофират. Дори и при установен контрол над заболяването чрез прием на клоназепам трябва да се има предвид, че всяко повишаване на дозата или изменение в схемата на приема може да промени реакциите на пациента в зависимост от индивидуалната чувствителност.

Лекарствена зависимост

Употребата на бензодиазепини може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост от тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8). По-специално, продължителното лечение или употребата на високи дози може да доведе до обратими нарушения, напр. дизартрия, нарушена координация на движенията и нарушение на походката (атаксия), нистагъм и нарушение на зрението (миопия). Освен това, рискът от антероградна амнезия, която може да възникне при употребата на бензодиазепини в терапевтични дози се увеличава при по-високите дози. Ефектите на амнезия може



да са свързани с неадекватно поведение. При някои форми на епилепсия е възможно увеличение на честотата на гърчовете (вж. точка 4.8) по време на продължително лечение. Рискът от зависимост нараства с дозата и продължителността на лечението. Също така, той е по-висок при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или наркотици.

След като веднъж се развие физическа зависимост, внезапното прекратяване на лечението ще се съпровожда със симптоми на отнемане. Симптоми на отнемане могат да се развият след дълъг период на употреба, особено при високи дози или ако дневната доза се намали бързо или лечението внезапно се преустанови. Симптомите включват: тремор, изпотяване, възбуда, нарушения на съня, главоболие, мускулна болка, изключителна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност и епилептични гърчове, които може да са свързани с основното заболяване. В тежки случаи може да възникнат следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт или халюцинации. Тъй като рискът от симптоми на отнемане е по-голям след внезапно прекъсване на лечението, това трябва да се избягва. Необходимо е спирането на лечението (дори и с кратка продължителност) да се извършва чрез постепенно намаляване на дневната доза. Рискът от симптоми на отнемане се увеличава, когато бензодиазепините се използват заедно с дневни седативи (кръстосана толерантност).

Клонарекс съдържа пропиленгликол.

Едновременното приложение с който и да е субстрат на алкохолдеhidрогеназата, като етанол, може да причини сериозни нежелани реакции при новородени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Централно действащи лекарствени продукти: Едновременното приложение на клоназепам с централно действащи антидепресанти, например алкохол, други антиконвулсанти (antiepileптични продукти), анестетици, хипнотици, психоактивни лекарствени продукти и някои аналгетици, както и мускулни релаксанти може да предизвика засилени ефекти върху седацията, дишането и хемодинамиката, както и да доведе до взаимно потенциране на ефекта на лекарствените продукти (вж. също точка 4.9).

При комбинирана терапия с централно действащи лекарства, дозата на всеки от лекарствените продукти трябва да бъде коригирана за постигане на оптимален ефект.

Алкохолът в комбинация с клоназепам може да модифицира ефектите на лекарствения продукт, да компроментира успеха на терапията или да предизвика непредсказуеми нежелани реакции. Алкохолът трябва да се избягва при пациенти приемащи Клонарекс (вж. също точка 4.4).

Вижте точка 4.9 „Предозиране“ за предупреждение при употреба на други депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Антиепилептични лекарствени продукти:

Когато клоназепам се използва едновременно с други антиепилептични лекарства, нежеланите лекарствени реакции като седация, апатия и токсичност могат да бъдат по-изявени, особено с хидантоин или фенобарбитал или комбинации, които ги включват. Това изисква допълнително внимание при определянето на дозировките, особено в началните етапи от лечението. Комбинацията от клоназепам и натриев валпроат, макар и рядко се свързва с епилептичен статус от абсанси. Въпреки че някои пациенти понасят и се повлияват добре от тази комбинация от лекарства, при назначаването ѝ потенциалният риск трябва да се има предвид.

При комбинирано лечение, антиепилептичните лекарства фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин и валпроат могат да увеличат клирънса на клоназепам и по този начин да намалят неговите плазмени концентрации.

Фармакокинетични взаимодействия:

Сам по себе си клоназепам не е индуктор на ензимите отговорни за собствения му метаболизъм.

Селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина сертралин и флуоксетин повлияват фармакокинетиката на клоназепам, когато се прилагат едновременно с него.



Известните инхибитори на чернодробни ензими, напр. циметидин, са демонстрирали намаляване на клирънса на бензодиазепините и могат да потенцират тяхното действие, а известните индуктори на чернодробните ензими, напр. рифампицин, могат да увеличат клирънса на бензодиазепините.

При едновременно лечение с фенитоин или примидон понякога се наблюдава промяна, обикновено повишение в плазмените концентрации на тези две лекарства.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Резултатите от публикуваните фармакологични изпитвания не изключват възможността клоназепам да предизвиква появата на вродени малформации. (Вижте точка 5.3 „Предклинични данни за безопасност“). Епидемиологичните оценки свидетелстват, че има данни, според които антиконвулсивните средства действат тератогенно. Независимо от това, публикуваните епидемиологични данни не дават възможност да се прецени кои лекарства или комбинации от лекарства причиняват дефекти у новороденото. Възможно е и други фактори, напр. генетични, или самото епилептично състояние да играят по-съществена роля от медикаментозното лечение за формирането на дефекти при раждането. При тези обстоятелства, клоназепам трябва да се прилага по време на бременност само ако евентуалната полза за майката превишава риска за плода.

Клоназепам причинява вредни фармакологични ефекти върху фетуса/новороденото. Приложението на високи дози в последните три месеца от бременността или по време на раждане може да предизвика нарушения в сърдечния ритъм на нероденото дете или хипотермия, хипотония, лека форма на потискане на дишането и незадоволително хранене на новороденото. Новородените, чийто майки хронично са приемали бензодиазепини по време на последните етапи на бременността, могат да развият физическа зависимост и да бъдат в известен риск от развитие на симптоми на отнемане в постнаталния период. Трябва да се има предвид, че самата бременност, а и рязкото прекъсване на лечението, могат да причинят обостряне на епилепсията.

Поради това, клоназепам не трябва да се прилага по време на бременност, освен при безспорни индикации.

Кърмене

Независимо че клоназепам преминава в кърмата само в малки количества, майките, провеждащи лечение с това лекарство не трябва да кърмят. Ако са налице безспорни индикации за приложението на клоназепам, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По правило на пациентите, страдащи от епилепсия е забранено да шофират. Дори при условие, че заболяването е адекватно контролирано с клоназепам, трябва да се има предвид, че всяко увеличаване на дозата или промяна в интервалите на дозиране може да модифицира реакциите на пациента в зависимост от индивидуалната чувствителност.

Дори ако се приема съгласно указанията, клоназепам може да забави реакциите до такава степен, че да повлияе на способността за шофиране или работа с машини. Този ефект се усилва при употреба на алкохол. Ето защо шофирането, работата с машини и други опасни дейности трябва като цяло да се избягват, особено в първите няколко дни след започване на лечението. Решението трябва да бъде взето от лекуващия лекар и да се основава на индивидуалното повлияване на пациента от лечението и използваната дозировка.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Изроените по-долу нежелани реакции са на базата на постмаркетинговия опит:

Нарушения на имунната система



Алергични реакции и много редки случаи на анафилаксия са съобщавани при употреба на бензидиазепини. В редки случаи може да възникне ангиоедем.

Нарушения на ендокринната система

Съобщавани са изолирани случаи на преждевременно развитие на вторични полови белези при деца (непълнен преждевременен пубертет).

Психични нарушения и парадоксални реакции

Наблюдавани са нарушена концентрация, безпокойство, обърканост, дезориентация. При пациенти, лекувани с клоназепам може да се появи депресия, която обаче може да се дължи на основното заболяване.

Наблюдавани са следните парадоксални реакции: възбудимост, раздразнителност, агресия, ажитация, нервност, враждебност, тревожност, нарушения на съня, кошмари, ярки сънища; могат да бъдат провокирани психотични нарушения и активиране на нов тип гърчове. Ако това се случи, ползата от продължаване на лечението трябва да бъде преразгледана в съотношение с нежеланата реакция. Може да възникне необходимост от включване на друго подходящо лекарство или, в някои случаи, от прекратяване на лечението с Клонарекс.

Нарушения на нервната система

Сънливост, забавени реакции, понижен мускулен тонус, световъртеж и атаксия. Тези нежелани реакции възникват сравнително често и могат да изчезнат постепенно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Те могат да бъдат частично предотвратени чрез постепенното повишаване на дозата в началото на лечението.

В редки случаи е наблюдавано главоболие. Много рядко се наблюдавани генерализирани гърчове.

Могат да възникнат обратими нарушения като дизартрия, влошена координация на движенията, нарушения на походката (атаксия) и нистагъм, особено при продължително лечение или лечение във високи дози.

При употреба на бензодиазепини в терапевтични дози може да възникне антероградна амнезия, като при по-високи дози рискът нараства.

При някои определени форми на епилепсия е възможно нарастване на честотата пристъпите при продължително лечение.

Въпреки че Клонарекс може да бъде прилаган безпроблемно при пациенти с порфирия, при тези пациенти рядко би могъл да предизвика пристъп.

Нарушения на очите

Могат да възникнат обратими нарушения на зрението (диплопия), особено при продължително лечение или лечение във високи дози.

Чести: нистагъм

Сърдечни нарушения

Съобщавани са сърдечна недостъпност, включително сърдечен арест.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Може да възникне потискане на дишането, особено при интравенозно приложение на клоназепам. Тази нежелана реакция може да бъде утежнена от съществуваща обструкция на дихателните пътища, мозъчно увреждане или при приложение на други лекарства, които потискат дишането. По правило, тази реакция може да бъде избегната чрез внимателно коригиране на дозата в зависимост от индивидуалните особености.

При новородени и малки деца могат да възникнат повишена саливация или бронхиална секреция.

Стомашно-чревни нарушения



Рядко са били съобщавани следните нежелани реакции: гадене, стомашно-чревен и епигастрален дискомфорт.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

В редки случаи могат да възникнат следните нежелани реакции: утикария, сърбеж, обрив, преходен косопад и промени в пигментацията.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулна слабост: тази нежелана реакция възниква сравнително често, обикновено е преходна и като цяло изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Може да бъде частично предотвратена чрез постепенното повишаване на дозата при започване на лечението.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

В редки случаи може да се наблюдава инконтиненция на урина.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

В редки случаи може да се наблюдава еректилна дисфункция или загуба на либидо.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Изтощение (уморяемост, отпадналост): тази нежелана реакция възниква сравнително често, обикновено е преходна и като цяло изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Може да бъде частично предотвратена чрез постепенното повишаване на дозата при започване на лечението.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Има съобщения за падания и фрактури при лица, които приемат бензодиазепини. Рискът се повишава при едновременна употреба със седативи, включително алкохолни напитки, както и при хора в старческа възраст).

Изследвания

В редки случаи може да се наблюдава намаляване на броя на тромбоцитите. Както и при другите бензодиазепини са съобщавани изолирани случаи на дискразия на кръвта и абнормни резултати от изследванията на чернодробната функция.

Зависимост и симптоми на отнемане, вижте точка 4.4.

Педиатрична популация

За нежелените реакции, специфични за педиатричната популация се отнесете към информацията, посочена в разделите: «Нарушения на ендокринната система», «Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения» и точка 4.8.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране или интоксикация варират значително между отделните индивиди в зависимост от възрастта, телесното тегло и индивидуалния отговор.



Бензодиазепините обикновено предизвикват сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането на клоназепам рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, кардио-респираторна депресия и кома. Ако възникне кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да бъде по-протрахирана и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. Потискащите ефекти на бензодиазепините върху дишането са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение

1. Да се поддържа проходимостта на дихателните пътища и да се осигури адекватна вентилация.
2. Да се предприемат поддържащи мерки в съответствие с клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да се нуждаят от симптоматично лечение на кардио-респираторните ефекти или ефектите върху централната нервна система.
3. По-нататъшната абсорбция трябва да се предотврати по подходящ начин, напр. лечение с активен въглен до 1-2 часа. Ако се използва активен въглен, абсолютно задължителна е защитата на дихателните пътища при пациенти в състояние на сънливост.
4. В случай на смесено предозиране може да се има предвид стомашна промивка, но не като рутинна мярка.
5. Пациентите, които са асимптоматични до 4-тия час е малко вероятно да развият симптоми.
6. Ако депресията на ЦНС е тежка, може да се има предвид употребата на бензодиазепиновия антагонист флумазенил. Той трябва да се прилага само в условията на стриктно наблюдение. Поради краткия му полуживот (около 1 час), пациентите, на които е приложен флумазенил, трябва да се проследяват след отзвучаване на неговите ефекти. Флумазенил трябва да се използва изключително предпазливо при едновременното приложение на лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. трициклични антидепресанти). За допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство, моля отнесете се към кратките характеристики на продуктите, съдържащи флумазенил.

ФЛУМАЗЕНИЛ НЕ ТРЯБВА ДА СЕ ПРИЛАГА В СЛУЧАИТЕ НА СМЕСЕНО ПРЕДОЗИРАНЕ ИЛИ КАТО „ДИАГНОСТИЧЕН ТЕСТ“.

Внимание

Приложението на флумазенил не е показано при пациенти с епилепсия, които са лекувани с бензодиазепини. Въпреки че флумазенил упражнява слабо изразен антиконвулсивен ефект, рязкото антагонизиране на протективния ефект на бензодиазепиновия агонист може да провокира гърчове при пациенти с епилепсия.

При възникване на ексцитация, не трябва да се прилагат барбитурати.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бензодиазепинови производни, АТС код: N03AE01

Клоназепам демонстрира фармакологични свойства, характерни за бензодиазепините и включващи антиконвулсивно, седативно, миорелаксиращо и анксиолитично действие. Опитите с животни и електроенцефалографските проучвания при човека показват, че клоназепам потиска много от видовете пароксизмална активност, включително комплексите острие-вълна при абсанси (*petit mal*), комплекси острие-бавна вълна, острия с темпорална и друга локализация, както и неправилните острия и вълни.

Генерализираните промени в ЕЕГ се потискат от клоназепам по-добре в сравнение с огнищните аномалии. Според резултатите от тези проучвания, клоназепам има благоприятен ефект при генерализирана и огнищна епилепсия.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

След перорално приложение клоназепам се абсорбира напълно и бързо. Максимална плазмена концентрация при повечето случаи се достига един до четири часа след перорален прием. Бионаличността след перорален прием е 90%.

Ефектът от рутинното мониториране на плазмените нива е съмнителен, тъй като те нямат отношение към степента на проява на терапевтичния ефект или нежеланите реакции.

Разпределение

Средният обем на разпределение на клоназепам е около 3 l/kg. Предполага се, че клоназепам преминава през плацентарната бариера и се открива в майчиното мляко.

Биотрансформация

Биотрансформационният път на клоназепам включва окислително хидроксилиране и редукция на 7-нитро групата от черния дроб с образуване на 7-амино или 7-ацетил-амино съединения, със следови количества от 3-хидроксидеривати на трите типа съединения и техните глюкуронидни и суфатни конюгати. Нитро-съединенията са фармакологично активни, докато amino-съединенията не са.

Елиминиране

Елиминационният полуживот е между 20 и 60 часа (средно 30 часа).

В рамките на 4-10 дни 50-70% от общата радиоактивност на радиоактивно маркирана перорално приложена доза клоназепам се екскретира с урината и 10-30% с фекалиите, почти изцяло под формата на свободни или конюгирани метаболити. По-малко от 0,5% се отделя в непроменен вид в урината.

Фармакокинетика при специални клинични популации

Въз основа на кинетични критерии не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Не са извършвани конвенционални проучвания за карциногенен потенциал с клоназепам. В едно 18-месечно проучване при плъхове, не са наблюдавани свързани с лечението-хистопатологични промени в рамките на най-високата изследвана доза от 300 mg/kg/ден.

Мутагенност

Тестовите за генотоксичност при използване на бактериални системи *in vitro* или с медирана от гостоприемник метаболитна активация не са показали генотоксична активност на клоназепам.

Репродуктивна токсичност

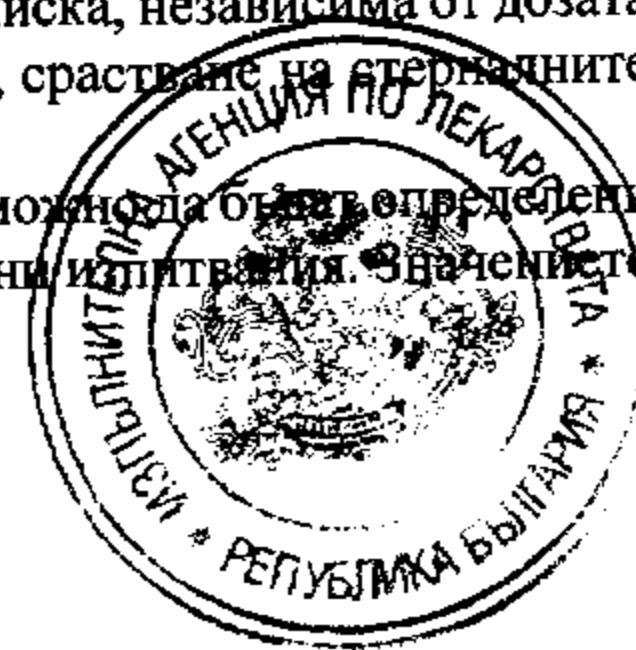
Проучванията, оценяващи фертилитета и общата репродуктивна способност при плъхове показват понижаване на броя на бременностите и влошена преживяемост на поколението при дози от 10 и 100 mg/kg/ден.

Тератогенност

Не са наблюдавани ембрио-фетални или засягащи майката нежелани ефекти при мишки и плъхове след перорално приложение на клоназепам в периода на органогенеза, в дози до съответно 20 или 40 mg/kg/ден.

В няколко проучвания при зайци, след дози до 20 mg/kg/ден е наблюдавана ниска, независима от дозата честота на еднотипни малформации (несрастнало небце, отворени клепачи, срастване на стерналните сегменти, дефекти на крайниците) (вижте точка 4.6).

Тъй като не е извършвана токсикокинетична оценка на клоназепам, не е възможно да бъдат определени границите на безопасност за нежеланите реакции, наблюдавани в неклинични изпитвания. Значението



на тези данни за популацията от пациенти е неясно и поради това рискът при хора не може да бъде изключен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захарин натрий
Ледена оцетна киселина
Аромат портокал-лимон-карамел
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.
Период за използване след първо отваряне – 1 месец.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тъмни, стъклени бутилки, с вместимост 15 ml, снабдени с апликатор капкомер от полиетилен с ниска плътност и полипропиленова капачка с вътрешно уплътнение, защитена от отваряне от деца.
Обем на разтвора в бутилката: 10 ml.
Стъклената бутилка е поставена в картонена кутия с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рекс Фармасютикълс Лондон ЕООД
бул. „Симеоновско шосе“ 110
кв. Градина, бл. 12, ет. 4, ап. 16
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20160025

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване 15.01.2016
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2023

