

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА на продукта - Приложение I

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА
Кем Рег. № 2020 0270
Разрешение № ВВ/МА/МР-57423
09.04.2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клоназепам TZF 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Clonazepam TZF 1 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор (една ампула) съдържа 1 mg клоназепам (*clonazepam*).
Помощни вещества с известно действие: безводен етилов алкохол (158 mg/ml), бензилов алкохол (31 mg/ml).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор
Безцветен или леко жълтеникаво-зеленикав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Епилепсия

Епилептичен статус (Status Epilepticus), лечение на всички форми на епилепсия при възрастни и деца: особено абсанси (*petit mal*), включително атипични абсанси (синдром на Lennox-Gastaut), първични или генерализирани тонично-клонични припадъци (*grand mal*), прости или комплексни парциални (фокални) пристъпи, миоклонични припадъци и атонични припадъци (синдром на падане), епилепсия с инфантилни спазми (синдром на Уест).

Паническо разстройство

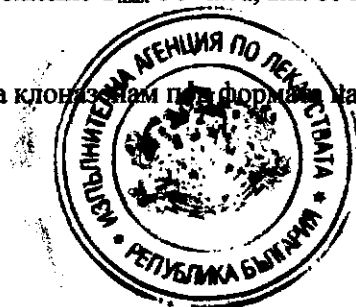
Използвайте при лечение на остри състояния (внезапни неочаквани пристъпи на тревожност и страх с интензивни вегетативни симптоми, остра екзацербация на симптомите при пациенти с хронична тревожност). След като се овладее остро състояние, по-нататъшното лечение с клоназепам трябва да бъде перорално.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Стандартна дозировка при епилепсия

За лечение на епилептичен статус при деца и възрастни трябва да се прилагат първоначално - след разреждане с разтворител – съответно, половин ампула (0,5 mg) и една ампула (1 mg), за предпочитане чрез интравенозна инфузия. Ако е необходимо, тази доза може да се повтори (1-4 mg обикновено са достатъчни, за да се овладее епилептичен статус). При възрастни скоростта на инжектиране не трябва да надвишава 0,25 до 0,5 mg (0,5 до 1,0 ml от приготвения разтвор) на минута. Общата доза от 10 mg не трябва да се надвишава. При остри състояния интрамускулното приложение, поради бавната абсорбция, трябва да се използва само в изключителни случаи, когато не е възможно интравенозно приложение (след интрамускулно приложение T_{max} е 3 часа, вж. точка 5.2).

За продължително лечение на епилепсия е подходящо да се използва клоназепам под формата на таблетки или капки за перорално приложение.



Дозировка при паническо разстройство

Дозата трябва да се адаптира към непосредственото състояние на пациента. Максималната препоръчителна доза е 2 mg два пъти дневно (4 mg/ден) и може да се предписва само в изключителни случаи.

Лекарственият продукт може да се прилага чрез бавна интравенозна инжекция или интравенозна инфузия. При възрастни скоростта на инжектиране не трябва да надвишава 0,25 - 0,5 mg (0,5 - 1,0 ml от приготвения разтвор) на минута. При остри състояния интрамускулното приложение, поради бавната абсорбция, трябва да се използва само в изключителни случаи, когато не е възможно интравенозно приложение (след интрамускулно приложение T_{max} е 3 часа, вж. точка 5.2).

Бавна интравенозна инжекция

Разтворът от една ампула от продукта, съдържащ 1 mg от активното вещество, може да се използва само след разреждане с 1 ml разтворител, за да се предотврати локално дразнене на мястото на инжектиране. Инжекционният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди прилагане.

Интравенозна инфузия

Инфузионният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди прилагане.

Инжекционният разтвор трябва да се приготви непосредствено преди прилагане. Интравенозното инжектиране трябва да се прилага бавно, с постоянно проследяване на ЕЕГ, дишане и кръвно налягане.

Има доказателства, че клоназепам може да бъде адсорбиран в пластмасови инфузионни сакове и инфузионни системи, съдържащи PVC, което води до намаляване на концентрацията на клоназепам до 50%, особено когато приготвените сакове се съхраняват за 24 часа или повече, при топли условия на околната среда, или когато се използват дълги комплекти тръби или бавна скорост на инфузия. Когато се влива клоназепам трябва да се избягват сакове и инфузионни системи, съдържащи PVC. При вливане на клоназепам трябва да се внимава при превключване между съдържащи PVC и несъдържащи PVC сакове и инфузионни системи.

4.3 Противопоказания

Известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, или към други лекарства от бензодиазепиновата група.

Тежка дихателна недостатъчност или тежка чернодробна недостатъчност и миастения гравис. Ампулите Клоназепам TZF съдържат бензилов алкохол. Тъй като има съобщения за постоянни невропсихиатрични дефицити и мултиорганна недостатъчност, свързани с бензилов алкохол, трябва да се избягва прилагането на новородени и особено на недоносени деца.

Пациенти, за които е известно, че злоупотребяват с лекарства, наркотици или алкохол.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Има съобщения за суицидна идеация и поведение при пациенти, лекувани с антиепилептични средства при различни показания. Мета-анализ на рандомизирани, плацебо контролирани проучвания на антиепилептични лекарства също е показал слабо повишен риск от суицидна идеация и поведение. Механизмът на този риск не е известен и наличните данни не изключват възможността за повишен риск при клоназепам.

Поради това, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци на суицидна идеация и поведение и да се обмисли подходящо лечение. Пациентите (и лицата, които се грижат за тях) трябва да потърсят лекарска помощ, ако се появят признаци на суицидна идеация и поведение. Пациенти с анамнеза за депресия и/или опити за самоубийство трябва да бъдат наблюдавани непрекъснато.



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

Едновременна употреба с алкохол/депресанти на ЦНС

Едновременната употреба на клоназепам с алкохол и/или депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Подобна едновременна употреба има потенциал да увеличи клиничните ефекти на клоназепам, включително тежката седация, клинично значимата респираторна и/или сърдечно-съдова депресия (вж. точка 4.5).

Анамнеза за злоупотребата на алкохол или наркотици

Клоназепам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол или наркотици.

При кърмачета и малки деца клоназепам може да причини увеличена секреция на слюнка и бронхиален секрет. Поради това трябва да се обърне специално внимание на поддържането на проходимостта на дихателните пътища.

Клоназепам трябва да се използва с повишено внимание при пациенти със сънна апнея, с хронична белодробна недостатъчност, с увреждане на бъбречната или чернодробната функция, както и в старческа възраст или страдащи от изтощение. В тези случаи обикновено се налага дозата да бъде намалена.

Дозата на клоназепам трябва внимателно да се адаптира към индивидуалните нужди при пациенти с предшестващо заболяване на дихателната система (напр. хронична обструктивна белодробна болест) или на черения 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 ако се прилагат други лекарства, които потискат дишането. По правило, този ефект може да бъде избегнат чрез внимателно коригиране на дозата според индивидуалните нужди.

Както всички лекарства от този тип, клоназепам може, в зависимост от дозата, начина на приложение и индивидуалната чувствителност да повлияе реакциите на пациента (напр. способността му за шофиране, поведението му на пътя) (вж. точка 4.7).

Като правило, пациентите с епилепсия не бива да шофират. Дори когато са адекватно контролирани с приема на клоназепам, трябва да се помни, че всяко повишаване на дозата или изменение в схемата на дозиране може да промени реакциите на пациента в зависимост от индивидуалната чувствителност.

Приложението на антиконвулсанти, включително клоназепам, не трябва да се прекъсва внезапно с оглед на риска от внезапен епилептичен статус. Ако лекуващият лекар реши, че е необходимо намаляване на дозата или прекратяване на приема, това трябва да се прави постепенно. В такива случаи се препоръчва комбинация с други антиепилептични средства.

За интравенозно приложение трябва да бъде избрана вена с подходящ диаметър. Инжекцията трябва да се прилага много бавно, при постоянно проследяване на дишането и кръвното налягане. Бързото инжектиране или недостатъчният диаметър на вената са свързани с риска от тромбоза, който може да доведе до тромбоза. Може да настъпи респираторна депресия, особено при интравенозно приложение на клоназепам.

При възрастни скоростта на инжектиране не трябва да надвишава 0,25 - 0,5 mg (0,25 - 0,5 ml 1% приготвения разтвор) на минута (вж. точка 4.2). Нежелани ефекти на нервната и мускулатурната система и умора, които са доста чести и обикновено преходни, в повечето случаи изчезват спонтанно по време на лечението или с намаляване на дозата. Тези ефекти могат да бъдат частично предотвратени чрез бавно увеличаване на дозата в началото на лечението (вж. точка 4.2).



Порфирия

Клоназепам се счита за вероятно непорфирогенен, въпреки че има някои противоречиви доказателства. Затова при пациенти с порфирия, клоназепам трябва да се използва внимателно.

Анамнеза на злоупотребата с лекарства и 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 лечение с високи дози може да доведе до обратими нарушения като дизартрия, нарушена координация на движенията и нарушение на походката (атаксия), нистагъм и нарушения на зрението (диплопия). При използване на бензодиазепини в терапевтични дози може да възникне антероградна амнезия, като рискът се увеличава при по-високи дози. Ефектите на амнезия може да са свързани с неадекватно поведение. При някои форми на епилепсия е възможно увеличаване на честотата на гърчове (вж. точка 4.8) по време на продължително лечение.

Рискът от зависимост се увеличава с дозата и продължителността на лечението. Той е по-голям също и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или наркотици.

След като се веднъж се развие физическа зависимост, рязкото прекратяване на лечението ще се съпровожда със симптоми на отнемане. По време на продължително лечение симптоми на отнемане може да се развият след дълъг период на употреба, особено при високи дози или ако дневната доза се намали бързо или лечението внезапно се прекрати. Симптомите включват тремор, изпотяване, възбуда, нарушения на съня и тревожност, главоболие, мускулна болка, екстремна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност и епилептични припадъци, които може да са свързани с основното заболяване.

При тежки случаи може да се появят следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузия, 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 преустановяване на лечението, внезапното прекъсване на лекарството трябва да се избягва и лечението - дори само краткотрайно - трябва да се прекрати чрез постепенно намаляване на дневната доза. Рискът от симптоми на отнемане се увеличава, когато бензодиазепините се прилагат заедно с дневни успокоителни (кръстосана толерантност).

Пациенти в старческа възраст: Специално внимание трябва да се обърне на пациентите в старческа възраст в етапа на титриране на лечението с клоназепам.

Пациенти с бъбречно увреждане: Безопасността и ефикасността на клоназепам при пациенти с бъбречно увреждане не са проучвани, но въз основа на фармакокинетичните данни не се налага корекция на дозата при тези пациенти (вж. точка 5.1).

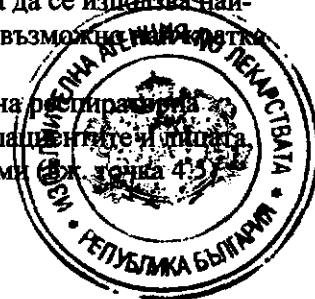
Пациенти с чернодробно увреждане: Безопасността и ефикасността на клоназепам при пациенти с чернодробно увреждане не са проучвани. Няма данни за влиянието на фармакокинетиката на клоназепам при чернодробно заболяване.

Педиатрични пациенти: Безопасността и ефикасността на клоназепам при лечение на паническо разстройство не са проучвани при деца.

Риск при едновременна употреба на опиоиди

Едновременната употреба на клоназепам и опиоиди може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове едновременното предписване на седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства като клоназепам с опиоиди трябва да бъде запазено за пациенти, за които не са приложими алтернативни възможности за лечение. Ако се вземе решение да се предпише клоназепам едновременно с опиоиди, трябва да се използва най-ниската ефективна доза, а продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка (вж. също стандартните препоръки за дозиране в точка 4.2).

Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на респираторна депресия и седация. В тази връзка, силно се препоръчва да се информират пациентите и лицата които се грижат за тях (където е приложимо), за да са наясно с тези симптоми.



Интрамускулното приложение (за разлика от перорално и интравенозно приложение) може да доведе до повишаване на серумната креатинин фосфокиназа с пикови нива между 12 и 24 часа след приложението. Това трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на инфаркта на миокарда.

Клоназепам TZF съдържа бензилов алкохол (31 mg/1 ml).

Интравенозното приложение на бензилов алкохол е било свързано със сериозни нежелани реакции и смърт при новородени ("gasping syndrome"). Минималното количество бензилов алкохол, при което може да настъпи токсичност, не е известно.

Повишен риск, който се дължи на кумулиране при малки деца.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само при необходимост, особено при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

Клоназепам TZF съдържа етилов алкохол – 158 mg в 1 ml, което е еквивалентно на 4 ml бира или 1,6 ml вино.

Едновременното приложение с лекарства, съдържащи напр. пропилен гликол или етанол може да доведе до натрупване на етанол и да предизвика нежелани ефекти, особено при малки деца с нисък или недоразвит метаболитен капацитет.

Тъй като това лекарство обикновено се дава бавно в продължение на 24 часа, ефектите на алкохола могат да бъдат намалени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клоназепам може да се прилага едновременно с едно или повече антиепилептични лекарства. Добавянето на допълнително лекарство към схемата за лечение на пациента трябва да включва внимателна оценка на отговора на лечението, тъй като е по-вероятно да се появят нежелани реакции като седация и апатия. В такива случаи дозата на всеки от лекарствените продукти трябва да бъде коригирана, за да се постигне оптималния желан ефект.

Едновременното лечение с фенитоин или примидон може да промени (обикновено увеличава) серумната концентрация на тези две вещества.

Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

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

Сам по себе си клоназепам не индуцира ензимите, отговорни за собствения му метаболизъм.

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

Фармакодинамични лекарствени взаимодействия

Комбинацията на клоназепам с валпроева киселина може понякога да предизвика абсанси (petit mal).

Едновременното приложение на клоназепам с всички централно действащи депресанти може да предизвика засилени ефекти върху седацията, дишането и хемодинамиката.

Алкохолът трябва да се избягва при пациенти, приемащи клоназепам (вж. точка 4.9).
Вижте точка 4.9 „Предозиране“ за предупреждения при употреба на други депресанти на ЦНС, включително алкохол.

При комбинирана терапия с депресанти на ЦНС, дозата на всеки от лекарствените продукти трябва да се коригира, за да се постигне оптимален ефект.



Опиати

Едновременната употреба на седативни лекарства като бензодиазепини или сродни лекарства, като клоназепам, с опиоиди увеличава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт поради адитивния ефект на потискане на ЦНС. Дозировката и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Общи рискове, свързани с антиепилептичните лекарства

Жени с детероден потенциал трябва да се консултират със специалист. Ако жена планира да забременее е необходимо да се преоцени необходимостта ѝ от антиепилептично лечение. Поради възможна поява на припадъци, които биха могли да имат сериозни последици за жената, бременността и нероденото бебе, трябва да се избягва рязкото спиране на антиепилептичната терапия.

Рискът от вродени малформации се увеличава 2-3 пъти при деца на майки, лекувани с антиепилептични лекарства по време на бременност в сравнение с очакваната честота в общата популация, която е около 3%. Най-често съобщаваните малформации включват цепната устна, сърдечно-съдови малформации и дефекти на невралната тръба.

Лечението с комбинация от антиепилептични лекарства е свързано с по-висок риск от вродени малформации, отколкото монотерапията и затова монотерапията трябва да се използва винаги, когато е възможно.

Бременност

Клоназепам

Резултатите от предклиничните проучвания показват, че не може да се изключи възможността клоназепам да предизвиква вродени малформации. Епидемиологичните оценки показват, че има данни, че антиконвулсивните лекарства действат тератогенно. Въпреки това е трудно да се определи от публикуваните епидемиологични доклади кои лекарства или комбинации от лекарства причиняват дефекти в новороденото. Възможно е и други фактори, напр. генетични или самото епилептично състояние, да имат по-съществена роля от лекарствената терапия за формирането на вродени дефекти. При тези обстоятелства клоназепам трябва да се прилага при бременни жени само ако потенциалните ползи за майката надвишават риска за плода.

По време на бременност клоназепам може да се прилага единствено при безспорни индикации. Приложението на високи дози през последния триместър на бременността или по време на раждане може да предизвика нарушения в сърдечния ритъм на нероденото дете и хипотермия, хипотония, лека форма на респираторна депресия и незадоволително хранене на новороденото. Трябва да се има предвид, че както самата бременност така и рязкото прекъсване на лечението, могат да причинят обостряне на епилепсията.

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

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 нежелан ефект се усилва при употреба на алкохол.

Ето защо шофирането, работа 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 (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания

Паническо разстройство

Данните, получени от 3 плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи общо 477 пациенти, лекувани с активното вещество, са обобщени в таблицата по-долу (Таблица 1). Таблицата включва нежелани реакции, настъпващи при $\geq 5\%$ от пациентите от поне една група, към която е прилагано активното вещество.

Таблица 1 Нежелани реакции, настъпващи при $\geq 5\%$ от пациентите на поне една група, лекувани с активното вещество

Нежелани реакции	Плацебо (%) (n = 294)	1 до < 2 mg/дневно (%) (n = 129)	2 до < 3 mg/дневно (%) (n = 113)	> 3 mg/дневно (%) (n = 235)
Сънливост	15,6	42,6	58,4	54,9
Атаксия	0,3	0,8	4,4	8,1
Нарушено равновесие	0,7	0,8	4,4	7,2
Гадене	5,8	10,1	9,7	6,8
Нарушена координация	0,3	3,1	4,4	6,0
Чувство на замаяност	1,0	1,6	6,2	4,7
Синузит	3,7	3,1	8,0	4,3
Нарушена концентрация	0,3	2,3	5,3	3,8

Нежелани реакции от постмаркетинговите доклади

Нарушения на имунната система

Съобщава се за алергични реакции и много редки случаи на анафилаксия при бензодиазепини.

Психични нарушения

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

Наблюдавани са следните парадоксални реакции: възбудимост, раздразнителност, агресия, ажитация, нервност, враждебност, тревожност, нарушения на съня, кошмари и ярки сънища. В редки случаи може да настъпи загуба на либидо. Зависимост и симптоми на отнемане (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Сънливост, забавена реакция, мускулна хипотония, замаяност, атаксия (вж. точка 4.4). В редки случаи е наблюдавано главоболие. Много рядко са наблюдавани гърчове.

Могат да възникнат обратими нарушения като дизартрия, намалена координация на финия дъг и нарушение на походката (атаксия) и нистагъм, особено при продължително лечение или лечение с високи дози (вж. точка 4.4).

При използване на бензодиазепини в терапевтични дози може да възникне anterogradna amnezia, като рискът нараства при по-високи дози. Амнестичните ефекти могат да бъдат свързани с неадекватно поведение (вж. точка 4.4).



При някои форми на епилепсия е възможно увеличаване на честотата на гърчовете при продължително лечение (вж. точка 4.4).

Нарушения на очите

Могат да възникнат обратими нарушения на зрението (диплопия), особено при продължително лечение или лечение с високи дози (вж. точка 4.4).

Чести: нистагъм

Сърдечни нарушения

Съобщава се за сърдечна недостатъчност, включително сърдечен арест.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Може да настъпи респираторна депресия, особено при интравенозно приложение на клоназепам (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

В редки случаи са докладвани следните нежелани реакции: гадене и епигастрални симптоми.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Мускулна слабост (вж. точка 4.4).

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.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Изтощение (уморяемост, апатия) (вж. точка 4.4).

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции

Има съобщения за падания и фрактури при лица, които приемат бензодиазепини. Рискът се повишава при пациенти, приемащи едновременно седативи (включително алкохолни напитки) и при пациенти в старческа възраст.

Изследвания

В редки случаи може да се наблюдава тромбоцитопения.

Педиатрична популация

Нарушения на ендокринната система

Съобщава се за изолирани случаи на обратимо развитие на преждевременни вторични полови характеристики при деца (непълно преждевременен пубертет).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Повишена секреция на слюнка и бронхиален секрет при кърмачета и малки деца (вж. точка 4.4).

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София



4.9 Предозиране

Симптоми

Бензодиазепините обикновено причиняват 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 е по-продължителна и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. Потискащите ефекти на бензодиазепините върху дишането са по-сериозни при пациенти с респираторни заболявания. Бензодиазепините потенцират ефектите на други депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение

Необходимо е да се следят жизнените показатели на пациента и да се вземат необходимите мерки в зависимост от клиничния статус на пациента. По-специално, пациентите могат да изискват симптоматично лечение за кардио-респираторните ефекти или ефектите върху централната нервна система.

Пациентите, които са асимптоматични до 4-ия час е малко вероятно да развият симптоми на предозиране. Допълнителен поддържащ преглед може да се направи според клиничния статус на пациента.

Ако депресията на ЦНС е тежка, може да се обмисли употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист, но при условия на стриктно наблюдение. Флумазенил има кратък полуживот (около един час), поради което пациентите, на които е приложен флумазенил, трябва да се проследяват след изчерпване на неговите ефекти. Флумазенил трябва да се използва с повишено внимание при едновременно приложение на лекарства, които намаляват гърчовия праг (например трициклични антидепресанти). Допълнителна информация за правилната употреба на флумазенил е предоставена в Кратките характеристики на продуктите, съдържащи флумазенил.

Внимание

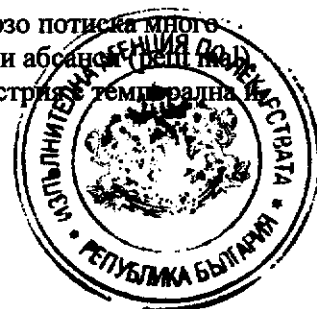
Бензодиазепиновият антагонист флумазенил не е показан при пациенти с епилепсия, получаващи бензодиазепини. Антагонизмът на бензодиазепиновия ефект при такива пациенти може да провокира припадъци.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиепилептични лекарства, бензодиазепинови производни, АТС код: N03AE01

Клоназепам демонстрира фармакологични свойства, характерни за бензодиазепините и включващи антиконвулсивно, седативно, миорелаксиращо и анксиолитично действие. Както и при другите бензодиазепини се смята, че тези ефекти се медираат главно от предсинаптично и постсинаптично GABA-медирано инхибиране, въпреки че има данни при животни, показващи в допълнение ефект на клоназепам върху серотонина. Данните от животни и електроенцефалографските проучвания при хора показват, че клоназепам бързо потиска много видове пароксизмална активност, включително комплексите острие-вълна при абсанси (petit mal) комплексите острие-бавна вълна, генерализирани комплекси острие-вълна, острия темпорална друга локация, както и неправилните острия и вълни.



Генерализираните промени в ЕЕГ се потискат от клоназепам по-добре в сравнение с фокалните аномалии. Според тези данни клоназепам има благоприятен ефект при генерализирана и фокална епилепсия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интрамускулно приложение, T_{max} е приблизително 3 часа и бионаличността е 93%. Понякога, след интрамускулно приложение се наблюдава неравномерност в абсорбцията на клоназепам. Плазмените концентрации на клоназепам, които постигат оптимален ефект са между 20 и 70 ng/ml (средно 55 ng/ml).

Граничната плазмена концентрация на клоназепам при пациенти с паническо разстройство е приблизително 17 ng/ml.

Разпределение

Клоназепам се разпределя много бързо към различни органи и тъкани на тялото с преференциално захващане от мозъчните структури. Полуживотът на разпределение е приблизително 0,5-1,0 час. Средният обем на разпределение на клоназепам се оценява на около 3 l/kg. Свързването на клоназепам с плазмените протеини е 82-86%.

Биотрансформация

Биотрансформацията на клоназепам включва окислително хидроксилиране в С3 позиция и редукция на 7-нитро групата с образуване на 7-амино или 7-ацетил-амино съединения. Чернодробният цитохром Р-450 3А4 е включен в нитроредукцията на клоназепам до фармакологично неактивни метаболити. Основният метаболит е 7-амино-клоназепам, който показва само малка антиконвулсивна активност в проучванията. Идентифицирани са четири допълнителни вторични метаболита.

Елиминиране

Средният елиминационен полуживот е 30-40 часа. Клирънсът е 55 ml/min. Кинетиката на елиминиране при деца е подобна на наблюдаваната при възрастни. 50-70% от общата радиоактивност на радиомаркирана перорална доза клоназепам се екскретира в урината и 10-30% във фецеса, почти изключително под формата на свободни или конюгирани метаболити. По-малко от 2% непроменен клоназепам се появява в урината. Метаболитите присъстват в урината както като свободни, така и като конюгирани (глюкуронидни и сулфатни) съединения.

Фармакокинетика при специални клинични популации

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Бъбречно заболяване не повлиява фармакокинетиката на клоназепам. Въз основа на кинетични критерии не се изисква коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на клоназепам не е проучено.

Старческа възраст

Фармакокинетиката на клоназепам при пациенти в старческа възраст не е установена.

Новородени

Елиминационният полуживот и стойностите на клирънса при новородени са от същия порядък както при възрастните.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност



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

Мутагенност

Тестовете за генотоксичност при използване на бактериални системи с *in vitro* или с медирана от приемника метаболитна активация не показват генотоксична активност за клоназепам.

Репродуктивна токсичност

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

Тератогенност

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

При няколко проучвания при зайци след дози клоназепам до 20 mg/kg/ден се наблюдава ниска, дозо-независима честота на еднотипни малформации (несрастнало небце, малформация на клепачите, срастване на стерналните сегменти, дефекти на крайниците) (вж. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен етилов алкохол
Бензилов алкохол
Ледена оцетна киселина
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Не приготвяйте разтвор на Клоназепам TZF за инфузии с разтвор на натриев бикарбонат. Не съхранявайте разтвора в PVC сакове, активното вещество клоназепам се абсорбира от PVC (вж. точка 4.2 и 6.6).

6.3 Срок на годност

Разтвор в ампула, преди отваряне

3 години

След отваряне на ампулата

Разтвори на лекарствения продукт Клоназепам TZF 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор, приготвени за интрамускулно и интравенозно инжектиране във вода за инжекции (концентрация 0,5 mg/ml) и за интравенозна инфузия в 0,9% разтвор на натриев хлорид, 0,45% разтвор на натриев хлорид + 2,5% разтвор на глюкоза, 5% разтвор на глюкоза и 10% разтвор на глюкоза (концентрация 0,012 mg/ml), съхранявани 24 часа при стайна температура ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), както и в хладилник ($2 - 8^\circ\text{C}$), отговарят на стандартните изисквания за качество за стерилност и бактериални ендотоксини за парентерални препарати, но все пак тези разтвори трябва да се прилагат веднага след приготвянето им.

6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте ампулите в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампули от 2 ml, направени от безцветно стъкло с висока хидролитична устойчивост (тип I) в картонената кутия.
10 ампули по 1 ml.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всяка потенциална промяна в цвета на разтворите за инжектиране и интравенозна инфузия на лекарствения продукт Клоназепам TZF 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор, не оказва влияние върху активността или свойствата на продукта.

Не се препоръчва употребата на опаковки за инфузионни течности и инфузионни системи от PVC за приготвяне на разтвори на лекарствения продукт Клоназепам TZF 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор поради значителното намаляване на съдържанието на клоназепам в процеса на съхранение. Разтвори на лекарствения продукт Клоназепам TZF 1 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор в 0,9% разтвор на натриев хлорид, 0,45% разтвор на натриев хлорид + 2,5% разтвор на глюкоза, 5% разтвор на глюкоза и 10% разтвор на глюкоза, предназначени за инфузия и съхранявани при стайна температура ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) в опаковки, съдържащи PVC, трябва да се използват в рамките на 1 час поради загубата на активното вещество в резултат на абсорбция му от PVC.

Ако не е необходимо, не изваждайте ампулите Клоназепам TZF от опаковката, която предпазва продукта от светлина.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.
2, A. Fleminga Street
03-176 Warsaw
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20200240

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

Дата на първо разрешаване: 08.12.2020
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2020

