

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clonazepam Vital Pharma Nordic, 1 mg/ml, injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml konsentraattia liuosta varten (yksi ampulli) sisältää 1 mg klonatsepaamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Vedetön etanoli (158 mg/ml), bentsyylialkoholi (31 mg/ml), propyleeniglykoli (805 mg/ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten

Väritön tai hiukan kellertävän vihertävä liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Epilepsian, yleistyneiden kohtausten (poissaolo-kohtaukset, myokloniset kohtaukset, toonis-klooniset kohtaukset), paikallisalkuisten kohtausten ja epileptisten sarjakohtausten hoito aikuisille ja vähintään 12 vuoden ikäisille nuorille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

*Annostus epilepsiassa*

Annostus on yksilöllinen, ja se mukautetaan potilaan iän, kliinisen vaikutuksen ja siedettävyyden mukaan. Lisätietoa laskimonsisäisestä annosta, ks. kohta 4.4.

*Aikuiset ja nuoret (12–18-vuotiaat):*

Hitaalla injektioilla laskimoon (noin 5 minuutin kuluessa) yksi ampulli klonatsepaamia (1 mg) laimennettuna 1,0 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä. Aikuisille ja nuorille tämä annos voidaan toistaa tarvittaessa. Suositeltu enimmäisannos aikuisille ja nuorille on 20 mg päivässä.

Annos voidaan antaa injektiona lihakseen tai hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6).

Lihaksensisäistä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa, joissa laskimonsisäinen anto ei ole mahdollista, koska valmiste imeytymisnopeus on hidas lihaksensisäisen annon jälkeen (lihaksensisäisen annon jälkeen  $T_{max}$  on 3 tuntia, ks. kohta 5.2).

*Iäkkäät potilaat*

Iäkkäille potilaille tulee käyttää pienintä mahdollista annosta, ja varovaisuutta on noudatettava annosta titrattaessa (ks. kohta 4.4).

*Pediatriset potilaat*

Koska valmiste sisältää etanolia, bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia, sitä ei saa käyttää imeväisikäisille ja alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

### *Heikentynyt munuaistoiminta*

Klonatsepaamin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Farmakokinetiikan suhteen (ks. kohta 5.2) annoksen muuttaminen ei kuitenkaan ole tarpeen näille potilaille.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Potilaita, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt, ei pidä hoitaa klonatsepaamilla (ks. kohta 4.3). Potilaille, joiden maksan toiminta on lievästi tai keskivaikeasti heikentynyt, tulee antaa pienin mahdollinen annos.

### *Vieroitus*

Klonatsepaamia ei saa lopettaa äkillisesti. Lopettaminen tulee tehdä hitaasti annosta pienentämällä toonis-kloonisten kohtausten provosoimisen välttämiseksi. Vieroitusoireet vaihtelevat suuresti ja voivat kestää muutamasta tunnista viikkoon tai pidempään. Lievemmissä tapauksissa vieroitusoireet voivat rajoittua vapinaan, levottomuuteen, unettomuuteen, ahdistukseen, päänsärkyyn ja keskittymisvaikeuksiin. Vieroitusoireina voi kuitenkin ilmetä hikoilua, lihas- ja vatsakrampeja ja tajunnantilan muutoksia. Harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä sekavuustiloja ja kouristuksia.

Vieroitusoireiden ilmetessä potilaan huolellinen tarkkailu ja tukihoido on tarpeen.

### Antotapa

Valmiste voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon, infuusiona laskimoon tai injektiona lihakseen.

### *Hidas laskimonsisäinen injektio*

Hidasta laskimonsisäistä injektiota tulee käyttää akuuttiin hoitoon, ei pitkäaikaisessa hoidossa. Yhdestä 1 mg vaikuttavaa ainetta sisältävästä ampullista valmistetun liuoksen voi käyttää vasta sen jälkeen, kun se on laimennettu 1,0 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä injektiokohdan paikallisen ärsytyksen ehkäisemiseksi. Injektioneste luosta varten tulee saattaa käyttökuntoon juuri ennen käyttöä.

### *Laskimonsisäinen infuusio*

Infuusioliuosta tulee käyttää pitkäkestoisessa hoidossa, ja se tulee saattaa käyttökuntoon juuri ennen käyttöä.

Kaikki laskimonsisäinen hoito tulee antaa hitaasti, ja samalla on tarkkailtava jatkuvasti EEG:tä, hengitystä ja verenpainetta.

### *Lihaksensisäinen injektio*

Lihaksensisäistä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa, joissa laskimonsisäinen anto ei ole mahdollista, koska valmisteen imeytymisnopeus on hidaskin lihaksensisäisen annon jälkeen. Valmistetta ei pidä laimentaa lihaksensisäistä injektiota varten, sillä tällöin anto on kivuliaampi.

On olemassa näyttöä siitä, että klonatsepaami voi adsorboitua PVC:tä sisältäviin muovisiin infuusiopusseihin ja infuusiotarvikkeisiin. Se voi johtaa klonatsepaamin pitoisuuden pienentymiseen jopa 50 prosentilla erityisesti silloin, kun käyttökuntoon saatettua klonatsepaamiliuosta säilytetään pusseissa 24 tunnin ajan tai pidempään lämpimässä ympäristössä, tai kun käytetään pitkiä letkustoja tai valmiste annetaan hitaana infuusiona. PVC-muovia sisältäviä pusseja ja infuusiotarvikkeita tulee välttää, kun klonatsepaami annetaan infuusiona. Kun klonatsepaamia annetaan infuusiona, on noudatettava varovaisuutta PVC:stä valmistettujen ja PVC:tä sisältämättömien pussien ja infuusiotarvikkeiden välillä vaihdettaessa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai muille bentsodiatsepiiniryhmän lääkkeille.
- Vaikea hengitysvajaus.

- Vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.
- Koomassa olevat potilaat.
- Potilaat, joiden tiedetään väärinkäyttävän lääkkeitä, huumeita tai alkoholia.
- Alle 12 vuoden ikäiset lapset.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### *Itsemurha-ajatukset, itsemurhakäyttäytyminen ja masennus*

Itsemurha-ajatuksista ja -käyttäytymisestä on raportoitu potilailla, joita on hoidettu antiepileptisillä lääkeaineilla erilaisiin käyttöaiheisiin. Antiepileptisillä lääkkeillä tehtyjen satunnaistettujen lumekontrolloitujen tutkimusten meta-analysissä on myös osoitettu kohonnut itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen riski. Riskin vaikutusmekanismia ei tunneta, eivätkä saatavilla olevat tiedot poissulje kohonneen riskin mahdollisuutta klonatsepaamilla.

Sen vuoksi potilaita tulee tarkkailla itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaiden (ja potilaiden hoitajien) tulee kääntyä lääkärin puoleen, jos merkkejä itsemurha-ajatuksista ja -käyttäytymisestä ilmenee. Potilaita, joilla on ollut aiemmin masennusta ja/tai itsemurhayrityksiä, tulee valvoa hyvin huolellisesti.

##### *Keskushermosto*

Clonazepam Vital Pharma Nordic -valmistetta saa käyttää vain erityisellä varovaisuudella potilaille, joilla on selkäydinataksia tai pikkuaivoataksia.

##### *Samanaikainen käyttö alkoholin / keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa*

Klonatsepaamin samanaikaista käyttöä alkoholiuomien ja/tai keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa tulee välttää. Samanaikainen käyttö voi mahdollisesti voimistaa klonatsepaamin kliinisiä vaikutuksia ja aiheuttaa mm. vaikeaa sedaatiota ja kliinisesti merkittävää hengityslamaa ja/tai sydän- ja verisuonielimistöä lamaavia vaikutuksia (ks. kohta 4.5).

##### *Muistinmenetykset*

Anterogradista muistinmenetystä eli kyvyttömyyttä muistaa uusia asioita voi ilmetä bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä hoitoannoksilla, ja suuremmilla annoksilla riski kohoaa.

##### *Myasthenia gravis*

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun klonatsepaamia annetaan potilaille, joilla on myasthenia gravis, koska valmisteeseen liittyy lihasheikkouden ja hengityslaman riski.

##### *Psykiatriset ja paradoksaaliset reaktiot*

Bentsodiatsepiinihoidon aikana on raportoitu paradoksaalisista reaktioista, kuten levottomuudesta, kiihtyneisyydestä, ärtyisyydestä, aggressiivisuudesta, ahdistuksesta, harhaluuloista, vihasuudesta, painajaisista, hallusinaatioista, psykoosista, epäasiallisesta käytöksestä ja muista käytöshäiriöistä (ks. kohta 4.8). Paradoksaaliset reaktiot voivat olla bentsodiatsepiinien lääkeryhmään liittyvä vaikutus. Jos niitä ilmenee Clonazepam Vital Pharma Nordic -hoidon aikana, asteittaista hoidon keskeyttämistä tulee harkita (ks. *Hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen*). Paradoksaaliset reaktiot ovat yleisempiä lapsilla ja iäkkäillä.

##### *Pediatriset potilaat*

Koska lääkevalmiste sisältää etanolia, bentsyylialkoholia ja propyleeniglykolia, sitä ei saa käyttää imeväisikäisille ja alle 12-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

##### *Hengityssairaudet*

Klonatsepaamin annostus tulee säätää huolella ja yksilöllisesti potilaille, joilla on olemassa oleva hengityselimistön sairaus (esim. krooninen keuhkohtaumatauti). Olemassa oleva hengitysteiden ahtauma tai aivovaurio tai muiden hengitystä lamaavien lääkkeiden anto voivat voimistaa klonatsepaamin vaikutuksia hengityselimistöön. Yleissääntönä tämä vaikutus voidaan välttää sovittamalla annos huolellisesti yksilöllisten tarpeiden mukaan.

### *Reaktiokyky*

Kuten kaikki tämäntyyppiset lääkkeet, Clonazepam Vital Pharma Nordic saattaa annostuksesta, antotavasta ja yksilöllisestä herkkyydestä riippuen vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn (esim. ajokyky, käyttäytyminen liikenteessä; ks. kohta 4.7).

Yleissääntönä epilepsiapotilaat eivät saa ajaa autoa. Silloinkin kun sairaus on riittävässä hoitotasapainossa klonatsepaamilla, on muistettava, että mikä tahansa annostuksen nosto tai antoajankohdan muutos voi vaikuttaa potilaan reaktiokykyyn yksilöllisestä herkkyydestä riippuen. Ks. myös kohta 4.7.

### *Samanaikainen epilepsialääkehoito*

Klonatsepaamin annostus tulee säätää huolellisesti yksilöllisten tarpeiden mukaan potilaille, jotka saavat hoitoa muilla keskushermostoon vaikuttavilla lääkkeillä tai antikongulsanteilla (epilepsialääkkeillä) (ks. kohta 4.5).

### *Hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen*

Antikongulsanttien, mukaan lukien klonatsepaamin, antoa ei saa keskeyttää äkillisesti epileptisten sarjakohtausten laukaisemisen riskin vuoksi. Jos hoitava lääkäri päättää, että annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on tarpeen, se on toteutettava asteittain. Tällöin suositellaan käyttöä yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

### *Laskimonsisäinen anto*

Laskimonsisäistä antoa varten tulee valita suoni, jonka läpimitta on riittävän suuri. Injektio tulee antaa hyvin hitaasti, ja samalla on tarkkailtava jatkuvasti EEG:tä, hengitystä ja verenpainetta. Nopea injisoiminen tai suonen riittämätön läpimitta ovat yhteydessä riskiin saada laskimontukkotulehdus, joka voi johtaa laskimotukokseen. Hengityslamaa voi esiintyä erityisesti klonatsepaamin laskimonsisäisen annon jälkeen.

Aikuisilla ja nuorilla injektionopeus ei saa ylittää 0,25–0,50 mg (0,5–1,0 ml käyttökuntoon saatettua liuosta) per minuutti (ks. kohta 4.2). Hermostoon ja lihaksistoon vaikuttavat haittavaikutukset, mukaan lukien uupumus, ovat melko yleisiä ja tavallisesti ohimeneviä. Ne häviävät yleensä spontaanisti hoidon aikana tai annoksen pienentämisen myötä. Nämä vaikutukset voidaan osittain ehkäistä nostamalla annosta hitaasti hoidon alussa (ks. kohta 4.8).

### *Porfyria*

Klonatsepaami voi laukaista akuutin porfyrian. Sen vuoksi klonatsepaamia tulee käyttää varoen porfyriapotilaille.

### *Aiempi huumeidenkäyttö ja riippuvuus*

Bentsodiatsepiinien käyttö voi johtaa fyysiseen ja psyykkiseen riippuvuuteen (ks. kohta 4.8). Erityisesti pitkäkestoinen tai suuriannoksinen hoito voi johtaa palautuviin häiriöihin, kuten dysartriaan, heikentyneeseen liikekoordinaatioon ja kävelyhäiriöön (ataksia), silmävärveeseen ja näköhäiriöihin (diploopia). Anterogradista muistinmenetystä voi esiintyä bentsodiatsepiinien käytössä hoitoannoksilla, ja riski kohoaa suuremmilla annoksilla. Vaikutukset muistiin voivat olla yhteydessä epäasialliseen käytökseen. Tietyissä epilepsiatyypeissä kouristuskohtauksia voi esiintyä tiheimmin pitkäkestoisessa hoidossa (ks. kohta 4.8.).

Riippuvuuden ja/tai väärinkäytön riski kohoaa annoksen ja hoidon keston mukaan. Se on suurempi myös potilailla, joilla on ollut aiemmin alkoholin ja/tai huumeiden väärinkäyttöä.

Kun fyysinen riippuvuus on kehittynyt, hoidon äkilliseen keskeyttämiseen liittyy vieroitusoireita. Pitkäkestoisessa hoidossa vieroitusoireet voivat kehittyä pitkän käyttöjakson jälkeen, erityisesti suurilla annoksilla tai jos päivittäinen annos pienennetään nopeasti tai keskeytetään äkillisesti. Oireita ovat vapina, hikoilu, kiihtyneisyys, unihäiriöt ja ahdistus, päänsäryt, lihaskipu, äärimmäinen ahdistuneisuus, jännittyneisyys, levottomuus, sekavuus, ärtyisyys ja epileptiset kohtaukset, jotka voivat liittyä perussairauteen.

Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä seuraavia oireita: derealisaatio, depersonalisaatio, liiakaherkkyysoireisuus, raajojen tunnottomuus ja kihelmöinti, yliherkkyys valolle, melulle ja fyysiselle kosketukselle tai hallusinaatiot. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi hoidon äkillisen keskeyttämisen jälkeen, lääkkeen äkillistä keskeyttämistä tulee sen vuoksi välttää ja hoito – myös lyhytkestoinen hoito – tulee keskeyttää pienentämällä päivittäistä annosta asteittain. Vieroitusoireiden riski on kohonnut, kun bentsodiatsepiineja annetaan yhdessä päivävaikeaan käytettävien sedatiivien kanssa (ristitoleranssi).

#### *Iäkkäät potilaat*

Eritystä varovaisuutta on noudatettava iäkkäillä potilailla klonatsepaamin titrausvaiheessa. Bentsodiatsepiinin farmakologiset vaikutukset vaikuttavat olevan suurempia iäkkäillä potilailla. Se voi aiheuttaa nuorempiin potilaisiin verrattuna enemmän lihaksia relaksoivia vaikutuksia (mikä voi johtaa kaatumisiin ja murtumiin), sydämeen ja hengityselimistöön kohdistuvia vaikutuksia ja voimakkaampia kognitiivisia ja sedatiivisia haittavaikutuksia.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa maksaenkefalopatian potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt. Sen vuoksi varovaisuutta on noudatettava ja pienintä mahdollista annosta käytettävä hoidettaessa potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (ks. kohta 4.2). Klonatsepaami on vasta-aiheinen potilaille, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt (ks. kohta 4.3).

#### *Aiempi alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö*

Tätä lääkevalmistetta tulee käyttää erittäin varovaisesti potilaille, joilla on ollut aiemmin alkoholin tai huumeiden väärinkäyttöä tai joilla on akuutti alkoholi- tai huumemyrkytys.

### **Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia, etanolia ja propyleeniglykolia.**

#### *Bentsyylialkoholi*

Tämä lääkevalmiste sisältää 31 mg bentsyylialkoholia per ampulli, joka vastaa 31 mg/ml. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin laskimoon antoon on liittynyt vastasyntyneiden vakavia haittavaikutuksia ja kuolemia ("gasping-oireyhtymä"). Bentsyylialkoholin pienintä mahdollisesti toksista annosta ei tunneta.

Lisääntynyt riski pienillä lapsilla kumuloitumisen takia.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

#### *Etanoli*

Tämä lääkevalmiste sisältää 80 tilavuusprosenttia etanolia (alkoholia) eli enimmillään 158 mg per annos, joka vastaa 4 ml olutta tai 2 ml viiniä per annos.

Yksi 20 mg:n annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanolialtistuksen 45 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 7,5 mg/100 ml (katso raportin EMA/CHMP/43486/2018 liite 1).

Vertailun vuoksi, kun aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Tämän lääkevalmisteen sisältämällä alkoholin määrällä ei todennäköisesti ole vaikutusta aikuisiin ja nuoriin.

Tämän lääkevalmisteen sisältämä alkoholi saattaa muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta.

Samanaikainen anto esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa johtaa etanolin kumuloitumiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia erityisesti pienille lapsille, joiden metaboliakyky on alhainen tai kehittyvätön.

Koska tätä lääkevalmistetta annetaan tavallisesti hitaasti 2 tunnin ajan, alkoholin vaikutukset saattavat olla vähäisempiä.

#### *Propyleeniglykoli*

Tämä lääkevalmiste sisältää 805 mg propyleeniglykolia per ampulli, joka vastaa 805 mg/ml.

Yhtäaikainen anto alkoholidehydrogenaasin substraatin kuten etanolin kanssa saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia alle 5-vuotiaille lapsille.

Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, se voi kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Siksi propyleeniglykolin antoa raskaana oleville ja imettäville potilaille tulee harkita tapauskohtaisesti.

Lääkärin on valvottava niiden potilaiden hoitoa, joilla on heikentynyt munuaisten tai maksan toiminta, sillä erilaisia propyleeniglykoliin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten toimintahäiriöitä (akuutti tubulusnekroosi), akuuttia munuaisten vajaatoimintaa ja maksan toimintahäiriöitä, on raportoitu.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Clonazepam Vital Pharma Nordic voidaan antaa samanaikaisesti yhden tai useamman epilepsialääkkeen kanssa. Uuden lääkevalmisteen lisäämistä potilaan hoito-ohjelmaan tulee kuitenkin edeltää huolellinen hoitovasteen arviointi, sillä ei-toivottujen vaikutusten, kuten sedaation ja apatian, ilmeneminen on todennäköisempää. Tällaisissa tapauksissa kunkin lääkevalmisteen annostusta on säädettävä toivotun ihanteellisen hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

Samanaikainen hoito fenytoiinilla tai primidonilla saattaa muuttaa (yleensä suurentaa) näiden kahden lääkeaineen pitoisuutta seerumissa.

#### *Farmakokineettiset lääkeaineiden yhteisvaikutukset*

Epilepsialääkkeet fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, lamotrigiini ja valproaatti saattavat tehostaa klonatsepaamin puhdistumaa ja siten pienentää sen pitoisuuksia plasmassa yhdistelmähoidon aikana.

Klonatsepaami itsessään ei indusoi sen omasta metaboliasta vastaavia entsyymejä.

*In vitro* -tietojen perusteella CYP3A4 katalysoi klonatsepaamin metaboliaa, mutta CYP3A4:n merkitystä klonatsepaamin eliminaatiossa ei ole mitattu *in vivo*. Varovaisuutta on noudatettava hoidon aikana sekä annettaessa ja keskeytettäessä sellaisia lääkkeitä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä tai induktoreita, sillä annoksen muuttaminen voi olla tarpeen. Näihin lääkkeisiin kuuluu tiettyjä yrttirohdoksia, kuten mäkikuisma. Klonatsepaami itsessään ei indusoi sen metaboliasta vastaavia entsyymejä.

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät sertraliini ja fluoksetiini ja epilepsialääke felbamaatti eivät vaikuta merkittävästi klonatsepaamin farmakokinetiikkaan samanaikaisessa annossa.

#### *Farmakodynaamiset lääkeaineiden yhteisvaikutukset*

Klonatsepaamin ja valproiinihapon yhdistelmä saattaa toisinaan aiheuttaa poissaolokohtauksia.

Hengitykseen ja hemodynamiikkaan kohdistuvat sekä sedatiiviset vaikutukset voivat olla voimakkaampia, kun klonatsepaamia annetaan yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien alkoholin, kanssa. Ks. kohdassa 4.9 Yliannostus esitetyt varoitukset käytöstä muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien alkoholin, kanssa.

Yhdistelmähoidossa keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa kunkin lääkevalmisteen annostusta on säädettävä ihanteellisen hoitovaikutuksen saavuttamiseksi.

### Opioidit

Rauhoittavien lääkevalmisteiden, kuten bentsodiatsepiinien tai vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten klonatsepaamin, samanaikainen käyttö opioidien kanssa nostaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska keskushermostoa lamaava vaikutus voimistuu. Samanaikaisen käytön annostusta ja kestoja on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

#### *Epilepsiaan ja yleisesti epilepsialääkkeisiin liittyvä riski*

Kaikilla epilepsialääkkeillä on osoitettu, että epilepsiaan hoitoa saaneiden naisten jälkeläisillä epämuodostumien esiintyvyys on kaksi tai kolme kertaa suurempaa kuin noin 3 prosentin esiintyvyys yleisväestössä. Hoitoa saaneessa väestössä on havaittu enemmän jälkeläisten epämuodostumia, kun hoidossa on yhdistetty useampaa kuin yhtä lääkeainetta. Ei ole kuitenkaan selvää, missä määrin vaikutus johtuu hoidosta ja/tai missä määrin perussairaudesta. Epilepsiahoitojen keskeyttäminen voi johtaa sairauden pahenemiseen, mikä voi olla haitallista äidille ja sikiölle.

#### *Klonatsepaamiin liittyvät riskit*

Eläinkokeiden perusteella ei voida poissulkea sitä, että klonatsepaami voi mahdollisesti aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Klonatsepaami läpäisee istukan ihmisillä. Anto suurina annoksina viimeisen raskauskolmanneksen tai synnytyksen aikana voi aiheuttaa syntymättömälle lapselle epäsäännöllistä sydämensykeä ja vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotoniaa, lievää hengityslamaa ja heikkoa syömistä. Yksittäisissä tapauksissa on raportoitu myös lapsen vieroitusoireista. On tärkeää huomata, että sekä raskaus itsessään että lääkityksen äkillinen keskeyttäminen voivat pahentaa epilepsiaa.

Clonazepam Vital Pharma Nordic sisältää bentsyylialkoholia. Koska tämä säilytysaine voi läpäistä istukan ja aiheuttaa kumuloituvaa toksisuutta (metabolinen asidoosi), Clonazepam Vital Pharma Nordic -valmistetta tulee käyttää varoen raskauden aikana.

Clonazepam Vital Pharma Nordic sisältää propyleeniglykolia. Vaikka propyleeniglykolin ei ole osoitettu aiheuttavan lisääntymis- tai kehitystoksisuutta eläimillä tai ihmisillä, se voi kulkeutua sikiöön ja sitä on havaittu maidossa. Sen vuoksi propyleeniglykolin antoa raskaana oleville tai imettäville potilaille tulee harkita tapauskohtaisesti.

### Imetys

Klonatsepaami erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että on olemassa riski, että se vaikuttaa rintaruokittuihin vastasyntyneisiin/imeväisiin myös hoitoannoksilla.

Rintaruokinta tulee keskeyttää Clonazepam Vital Pharma Nordic -hoidon ajaksi.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Silloinkin kun klonatsepaamia otetaan ohjeiden mukaan, sen vaikutukset voivat olla niin voimakkaita, että ajokyky ja koneidenkäyttökyky heikentyvät. Tämä haittavaikutus voimistuu, jos nautitaan alkoholi juomia.

Ajamista, koneidenkäyttöä ja muuta erityistä tarkkaavaisuutta vaativaa toimintaa tulee sen vuoksi välttää kokonaan tai vähintään hoidon muutaman ensimmäisen päivän aikana.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Myyntiintulon jälkeen ilmoitettavat haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyys luokitellaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $> 1/100$ )

Harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $> 1/1\,000$ )

Hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

| Elinluokka/esiintyvyys                          | Haittavaikutukset  |
|---|--|
| <b>Immuunijärjestelmä</b>                       |  |
| Hyvin harvinainen                               | Anafylaktiset reaktiot   |
| Tuntematon                                      | Yliherkkyys  |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                       |  |
| Harvinainen                                     | Seksuaalisen halun häiriöt   |
| Tuntematon                                      | Tunne-elämän häiriöt, affektiiviset häiriöt, sekavuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, masennus, levottomuus, ärtyisyys, aggressiivisuus, kiihtyneisyys, hermostuneisuus, vihamielisyys, ahdistus, unihäiriöt, harhaluulot, viha, painajaiset ja epätavalliset unet, hallusinaatiot, psykomotorinen hyperaktiivisuus, psykoosit, epäasiallinen käytös, muut käyttäytymiseen liittyvät haittavaikutukset, riippuvuus ja vieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.4). |
| <b>Hermosto</b>                                 |  |
| Yleinen   | Heikentynyt keskittymiskyky, uneliaisuus, viivästyneet reaktiot, hypotonia, heitehuimaus, ataksia (ks. kohta 4.4), silmävärve  |
| Harvinainen                                     | Päänsärky  |
| Tuntematon                                      | Palautuvat häiriöt (dysartria, heikentynyt liikekoordinaatio ja kävelyhäiriö [ataksia]), anterogradinen muistinmenetys ja muistinmenetys, johon voi liittyä epäasiallista käytöstä (ks. kohta 4.4), epilepsia  |
| <b>Silmät</b>                                   |  |
| Tuntematon                                      | Diplopia (ks. kohta 4.4)   |
| <b>Sydän</b>                                    |  |
| Tuntematon                                      | Sydämen vajaatoiminta (ml. sydämenpysähdys)  |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |  |
| Tuntematon                                      | Hengityslama (ks. kohta 4.4)   |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |  |
| Harvinainen                                     | Pahoinvointi, ylävatsakipu   |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                 |  |
| Harvinainen                                     | Nokkosihottuma, kutina, ihottuma, ohimenevä hiustenlähtö, ihon pigmenttimuutokset  |

|   |   |
|---|---|
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                  |   |
| Yleinen   | Lihashheikkous (ks. kohta 4.4)  |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                        |   |
| Harvinainen   | Virtsainkontinenssi   |
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                      |   |
| Harvinainen   | Erektiohäiriöt  |
| <b>Yleis oireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |   |
| Yleinen   | Uupumus (väsymys, apaattisuus) (ks. kohta 4.4)  |
| Tuntematon  | Paradoksaaliset reaktiot, mukaan lukien ärtyisyys, laskimontukkotulehdus/laskimotukos |
| <b>Vammat ja myrkytykset</b>                          |   |
| Tuntematon  | Kaatumis- ja murtumariski   |
| <b>Tutkimukset</b>                                    |   |
| Harvinainen   | Trombosytopenia   |

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### *Oireet*

Bentsodiatsepiinit aiheuttavat yleisesti uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja silmävärvettä. Clonazepam Vital Pharma Nordic -valmisteen yliannostus on harvoin henkeä uhkaava, jos lääke on otettu yksinään, mutta se voi johtaa refleksittömyyteen, apneaan, hypotensioon, sydän- ja hengityslamaan ja koomaan. Kooma, jos se ilmenee, kestää tavallisesti muutamia tunteja, mutta se voi pitkittyä ja olla jaksoittaista erityisesti iäkkäillä potilailla. Bentsodiatsepiinin hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia potilailla, joilla on hengityssairauksia.

Bentsodiatsepiinit voimistavat muiden keskushermostoa lamaavien aineiden, mukaan lukien alkoholin, vaikutuksia.

### *Hoito*

On välttämätöntä tarkkailla potilaan tärkeimpiä elintoimintoja ja tehdä tarvittavia mittauksia potilaan kliinisen statussen mukaan. Erityisesti potilaat voivat tarvita oireenmukaista hoitoa kardiorespiratorisiin tai keskushermostoon kohdistuviin vaikutuksiin.

Jos keskushermostolama on vaikea, voidaan harkita flumatseniilin, bentsodiatsepiinin antagonistin, käyttöä, kuitenkin huolellisessa valvonnassa. Flumatseniililla on lyhyt puoliintumisaika (noin tunnin), joten flumatseniilia saaneita potilaita tulee tarkkailla, kunnes sen vaikutukset ovat hävinneet. Flumatseniilia tulee käyttää erittäin varovaisesti kouristelukynnystä laskevien lääkkeiden (esim. trisykliset masennuslääkkeet) samanaikaisen käytön yhteydessä. Lisätietoa flumatseniilin (Flumazenil) oikeanlaisesta käytöstä on sen valmisteyhteenvedossa.

### *Varoitus*

Bentsodiatsepiinin antagonistit flumatseniili on vasta-aiheinen bentsodiatsepiineja saaville epilepsiapotilaille. Näillä potilailla hoito bentsodiatsepiinin antagonisteilla voi saada aikaan kouristuskohtauksia.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, bentsodiatsepiinijohdokset  
ATC-koodi: N03AE01

Bentsodiatsepiinien keskeinen vaikutusmekanismi on GABA-välitteisen eston voimistaminen. Klonatsepaami sitoutuu bentsodiatsepiinireseptoreihin ja siten voimistaa GABA-järjestelmän vaikutusta.

### **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Lihakseen annon jälkeen  $T_{max}$  on noin 3 tuntia ja biologinen hyötyosuus 93 %. Toisinaan havaitaan, että klonatsepaamin imeytymisprofiili on epäsäännönmukainen lihakseen annon jälkeen. Ihanteellinen hoitovaikutus havaitaan, kun klonatsepaamin pitoisuus plasmassa on 20–70 ng/ml (keskimäärin 55 ng/ml).

Paniikkihäiriötä sairastavilla potilailla klonatsepaamin vaikutuksen aikaansaava vähimmäispitoisuus plasmassa on noin 17 ng/ml.

#### Jakautuminen

Klonatsepaami jakautuu hyvin nopeasti eri elimiin ja kudoksiin, ja soluunottoa tapahtuu erityisesti aivojen rakenteisiin. Jakautumisen puoliintumisaika on n. 0,5–3,5 tuntia. Klonatsepaamin keskimääräisen jakautumistilavuuden on arvioitu olevan noin 3 l/kg. Klonatsepaami sitoutuu plasman proteiineihin 82–86-prosenttisesti.

#### Biotransformaatio

Klonatsepaamin biotransformaatiossa tapahtuu oksidatiivinen hydroksylaatio C3-hiilessä ja 7-nitro-ryhmän pelkistyminen 7-aminoyhdisteiden kautta 7-asetyyliaminoyhdisteiksi. Maksan sytokromi P450 3A4 osallistuu klonatsepaamin nitroryhmän pelkistymiseen farmakologisesti inaktiiviksi metaboliiteiksi. Tärkein metaboliitti on 7-amino-klonatsepaami, joka osoitti kokeissa vain vähäistä kouristuksia ehkäisevää aktiivisuutta. Neljä muuta toissijaista metaboliittia on tunnistettu.

#### Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin noin 30–40 tuntia. Puhdistuma on 55 ml/min. Klonatsepaamin eliminaatiokinetiikka lapsilla on yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla.

Radioaktiivisesti merkitystä oraaliannoksesta 50–70 % erittyy virtsaan ja 10–30 % ulosteeseen, lähes yksinomaan vapaiden tai konjugoituneiden metaboliittien muodossa. Virtsassa esiintyy alle 2 % muuttumatonta klonatsepaamia. Metaboliitteja esiintyy virtsassa sekä vapaina että konjugoituneina yhdisteinä (glukuronidi ja sulfaatti).

#### Erytisryhmät

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Munuaissairaus ei vaikuta klonatsepaamin farmakokinetiikkaan. Kineettisten kriteerien perusteella annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

*Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Heikentyneen maksan toiminnan vaikutusta klonatsepaamin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

*Iäkkäät potilaat*

Klonatsepaamin farmakokinetiikkaa iäkkäillä ei ole varmistettu.

*Pediatriset potilaat*

Klonatsepaamin eliminaatiokinetiikka lapsilla on samanlainen kuin aikuisilla. Lapsille annettujen hoitoannosten jälkeen (0,03–0,11 mg/kg) pitoisuudet seerumissa olivat samalla vaihteluvälillä (13–72 ng/ml) kuin tehokkaat pitoisuudet aikuisilla.

Vastasyntyneillä 0,10 mg/kg:n annokset johtivat pitoisuuteen 28–117 ng/ml lyhyen infuusion lopussa, ja pitoisuudet pienenevät 30 minuutin kuluttua 18–60 ng/ml:aan. Vastasyntyneillä puhdistuma riippui syntymänjälkeisestä iästä. Rajallisten tietojen perusteella eliminaation puoliintumisaika painokiloa kohti enneaikaisilla ja täysiaikaisilla imeväisillä (gestaatioikä 28–42 viikkoa, syntymänjälkeinen ikä 0,5–44 päivää) on verrattavissa aikuisten eliminaation puoliintumisaikaan.

Lapsilla puhdistumaksi on raportoitu 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (ikä 2–18 vuotta) ja 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (ikä 7–12 vuotta). Arvot laskivat ruumiinpainon noustessa. Ketogeeninen ruokavalio ei vaikuta klonatsepaamin pitoisuuksiin lapsilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

*Karsinogeenisuus*

Klonatsepaamille ei ole tehty kahden vuoden pituisia karsinogeenisuuden tutkimuksia. 18 kuukautta kestäneessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu hoitoon liittyviä histopatologisia muutoksia, kun testattu annos oli enimmillään 300 mg/kg päivässä.

*Mutageenisuus*

Genotoksisuuden tutkimukset bakteeriviljelmillä *in vitro* tai isännän kautta välittyvässä metabolisessa aktivaatiossa eivät osoittaneet klonatsepaamilla genotoksisuuteen liittyvää riskiä.

*Heikentynyt hedelmällisyys*

Hedelmällisyyttä ja yleistä lisääntymiskykyä arvioivissa rotilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin vähäisempää tiinehtymistä ja heikentynyttä pentujen eloonjäätymiä annoksilla 10 ja 100 mg/kg päivässä.

*Teratogeenisuus*

Emoon tai alkioon tai sikiöön kohdistuvia haitallisia vaikutuksia ei havaittu hiirillä tai rotilla tehdyissä tutkimuksissa sen jälkeen, kun klonatsepaamia oli annettu suun kautta organogeneesin aikana annoksilla 20 mg/kg (hiiret) tai 40 mg/kg (rotat) päivässä.

Useissa kaneilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa klonatsepaamia annettiin enintään 20 mg/kg päivässä, havaittiin samankaltaisten epämuodostumien (kitalakihalkio, silmäluomien epämuodostuma, yhteenkasvaneet rintalastanikamat ja raajojen epämuodostumat) vähäistä, annoksesta riippumatonta ilmaantuvuutta (ks. kohta 4.6).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Vedetön etanoli  
Bentsyylialkoholi  
Väkevä etikkahappo  
Propyleeniglykoli

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Clonazepam Vital Pharma Nordic -infuusioita ei saa saattaa käyttökuntoon natriumbikarbonaattiliuoksella.

Liuosta ei saa säilyttää PVC:tä sisältävissä pusseissa, sillä vaikuttava aine klonatsepaami adsorboituu PVC:hen (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimennettu laskimonsisäinen infuusio on osoitettu stabiiliksi enintään 2 tunnin ajan huoneenlämmössä ( $25 \pm 2$  °C) ja jääkaapissa ( $2-8$  °C), kun se on laimennettu johonkin seuraavista:

- 0,9-prosenttinen NaCl
- 0,45-prosenttinen NaCl + 2,5-prosenttinen glukoosi
- 5-prosenttinen glukoosi
- 10-prosenttinen glukoosi.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C:ssa. Ei saa jäätyä. Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytysolosuhteet käyttökuntoon saattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

10 väritöntä, läpinäkyvää borosilikaattilasiampullia, joilla on korkea hydrolyysinkestävyys (tyyppi I). Ampullit on pakattu kahteen muovilevyyn ennen pahvikoteloon pakkaamista. Pakkauskoko: 10 x 1 ml:n ampulli.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### *Hidas laskimonsisäinen injektio*

Yhdestä 1 mg vaikuttavaa ainetta sisältävästä ampullista valmistetun liuoksen voi käyttää vasta sen jälkeen, kun se on laimennettu 1,0 ml:lla injektioneesteisiin käytettävää vettä injektiokohdan paikallisen ärsytyksen ehkäisemiseksi. Injektioneste liuosta varten tulee saattaa käyttökuntoon juuri ennen käyttöä. Laskimonsisäinen injektio tulee antaa hitaasti, ja samalla on tarkkailtava jatkuvasti EEG:tä, hengitystä ja verenpainetta.

### *Laskimonsisäinen infuusio*

Infusioneste liuosta varten tulee saattaa käyttökuntoon juuri ennen käyttöä.

Sekoita enintään 1 ml (= 1 mg) konsentraattia 85 ml:aan infuusioliuosta. Esimerkiksi 3 mg klonatsepaamia (3 ampullia) voidaan laimentaa 250 ml:aan johonkin seuraavista liuoksista: Laskimonsisäinen natriumkloridi-infusioneste 0,9 % (w/v), laskimonsisäinen glukoosi-infusioneste 5 % ja 10 %, laskimonsisäinen natriumkloridi- ja glukoosi-infusioneste (0,45 % natriumkloridia ja 2,5 % glukoosia).

On näyttöä siitä, että klonatsepaami voi adsorboitua PVC:tä sisältäviin muovisiin infuusiopusseihin ja infuusiotarvikkeisiin, mikä johtaa klonatsepaamin pitoisuuden pientymiseen jopa 50 prosentilla erityisesti silloin, kun käyttökuntoon saatettua liuosta säilytetään pusseissa 24 tunnin ajan tai pidempään lämpimässä ympäristössä tai kun käytetään pitkiä letkustoja tai valmiste annetaan hitaana infusiona. PVC-muovia sisältäviä pusseja ja infuusiotarvikkeita tulee välttää, kun klonatsepaami annetaan infusiona. Kun klonatsepaamia annetaan infusiona, on noudatettava varovaisuutta PVC:stä valmistettujen ja PVC:tä sisältämättömien pussien ja infuusiotarvikkeiden välillä vaihdettaessa.

Lääkevalmisteen injektio- ja infuusioliuosten mahdollisilla värinmuutoksilla ei ole vaikutusta valmisteen aktiivisuuteen tai ominaisuuksiin.

PVC:stä valmistettujen infuusionestepakkausten ja infuusiotarvikkeiden käyttöä ei suositella tämän lääkevalmisteen liuosten käyttökuntoon saattamiseen, koska se johtaa klonatsepaamin määrän huomattavaan vähenemiseen säilytyksen aikana. 0,9-prosenttiseen NaCl-liuokseen, 0,45-prosenttiseen NaCl + 2,5-prosenttiseen glukoosiliuokseen, 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai 10-prosenttiseen glukoosiliuokseen käyttökuntoon saatettu lääkevalmisteen infuusioliuos, jota säilytetään huoneenlämmössä ( $25 \pm 2$  °C) PVC:tä sisältävissä pakkauksissa, tulee käyttää 1 tunnin kuluessa, koska vaikuttava aine tiivistyy PVC-muovin pintaan.

#### *Lihaksensisäinen injektio*

Lihaksensisäistä antoreittiä tulee käyttää vain poikkeustapauksissa, joissa laskimonsisäinen anto ei ole mahdollista, koska valmisteen imeytymisnopeus on hidas lihaksensisäisen annon jälkeen. Valmistetta ei pidä laimentaa lihaksensisäistä injektiota varten, sillä tällöin anto on kivuliaampi.

Mikäli mahdollista, älä poista vaikuttavaa ainetta sisältäviä Clonazepam Vital Pharma Nordic - ampulleja pakkauksestaan, joka suojelee valmistetta valolta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Vital Pharma Nordic ApS  
Frederiksgade 11, st.th.,  
1265 Kööpenhamina K  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

38670

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.01.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clonazepam Vital Pharma Nordic, 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. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

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 administreringsätt

##### 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 iakttas 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.

### Administreringssätt

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 iaktas 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 nogga.

##### *CNS*

Clonazepam Vital Pharma Nordic 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 Vital Pharma Nordic 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 Clonazepam Vital Pharma Nordic, beroende på dos, administreringsätt 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 iakttagas 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 ("gaspingsyndrom"). 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 acidosis).

#### *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 bröstmjölk. 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**

Clonazepam Vital Pharma Nordic 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.

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

Clonazepam Vital Pharma Nordic 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 Clonazepam Vital Pharma Nordic.

### **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)

| <b>Organsystem/frekvens</b>                                      | <b>Biverkningar</b>   |
|--|---|
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                             |   |
| Mycket sällsynta   | Anafylaktiska reaktioner  |
| Ingen känd frekvens  | Överkänslighet  |
| <b>Psykiatriska sjukdomar</b>                                    |   |
| Sällsynta  | Rubbningar av sexualdriften   |
| Ingen känd frekvens  | Emotionella störningar, affektiva störningar, förvirring, desorientering, depression, rastlöshet, irritabilitet, aggression, agitation, nervositet, fiendlighet, 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) |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                        |   |
| 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   |
| <b>Ögon</b>  |   |
| Ingen känd frekvens  | Diplopi (se avsnitt 4.4)  |
| <b>Hjärtsjukdomar</b>  |   |
| Ingen känd frekvens  | Hjärtsvikt (inklusive hjärtstillestånd)   |
| <b>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</b>       |   |
| Ingen känd frekvens  | Andningsdepression (se avsnitt 4.4)   |
| <b>Magtarmkanalen</b>  |   |
| Sällsynta  | Illamående, smärta i övre delen av buken  |
| <b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>                       |   |
| Sällsynta  | Urtikaria, klåda, utslag, tillfälligt håravfall, pigmenteringsförändringar  |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                     |   |
| Vanliga  | Muskelsvaghet (se avsnitt 4.4)  |
| <b>Njur- och urinvägssjukdomar</b>                               |   |
| Sällsynta  | Urininkontinens   |
| <b>Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst</b>                |   |
| Sällsynta  | Erektill dysfunktion  |
| <b>Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe</b> |   |
| Vanliga  | Fatigue (trötthet, apati) (se avsnitt 4.4)  |
| Ingen känd frekvens  | Paradoxa reaktioner, inklusive irritabilitet, tromboflebit/trombos  |

| <b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b> |                           |
|---|---------------------------|
| Ingen känd frekvens   | Risk för fall och fraktur |
| <b>Utredningar</b>  |                           |
| 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:

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedlens biverkningsregister

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### *Symtom*

Bensodiazepiner orsakar vanligen sömnhet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av Clonazepam Vital Pharma Nordic 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 klonazepam's 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 klonazepam's farmakokinetik. Baserat på kinetiska kriterier behöver dosen inte justeras hos patienter med njursvikt.

#### *Patienter med leversvikt*

Effekten av leverfunktionsnedsättning på klonazepam's farmakokinetik har inte undersökts.

#### *Äldre*

Klonazepam's 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 klonazepamdoserna 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 Clonazepam Vital Pharma Nordic 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 färglöst 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 klonazepaminnehållet 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 Clonazepam Vital Pharma Nordic-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**

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

38670

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:  
Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.01.2023