

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▲
Klonazepam Remedica; tableta; 2 mg
Pakovanje: blister, 3 x 10 tableta

Proizvođač: **REMEDICA LTD**
Adresa: Aharnon Street, Limassol Industrial Estate, Limassol, Kipar
Podnosilac zahteva: **FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD**
Adresa: Mirijeovski bulevar 3, Beograd

Napomena: Δ prazan trougao u boji teksta, ▲ pun trougao crvene boje i § simbol paragrafa u boji teksta (Član 83. Pravilnik o sadržaju i načinu obeležavanja spoljnjeg i unutrašnjeg pakovanja leka, dodatnom obeležavanju, kao i sadržaju uputstva za lek ("Službeni glasnik RS", br. 41/2011 od 10.6.2011. godine)).

1. IME LEKA



Klonazepam Remedica; 2 mg; tableta

INN: klonazepam

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 2 mg klonazepama.
Za pomoćne supstance, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Okrugle tablete bele boje sa unakrsnom podeonom crtom sa jedne strane i utisnutim logom proizvođača sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Klonazepam Remedica, tablete 2 mg su indikovane kod svih oblika epilepsije i epileptičkih napada kod odojčadi, dece i odraslih, posebno kod apsans napada (*petit mal*) uključujući atipične apsans napade; primarnih ili sekundarno generalizovanih (*grand mal*) napada; toničnih ili kloničnih napada; jednostavnih ili kompleksnih parcijalnih (fokalnih) napada; različitih oblika miokloničnih napada, mioklonusa i udruženih abnormalnih pokreta.

4.2. Doziranje i način primene

Tablete klonazepama sa podeonom crtom od 0,5 mg olakšavaju primenu nižih dnevnih doza u početnim fazama lečenja i dostupne su u Republici Srbiji od drugog proizvođača.

Odrasli

Početno doziranje ne treba da pređe 1 mg dnevno. Doza održavanja kod odraslih se obično nalazi u rasponu između 4 i 8 mg.

Stariji

Stariji pacijenti su posebno osetljivi na efekte lekova koji deluju depresorno na centralni nervni sistem i mogu se osećati konfuzno. Preporuka je da početna doza leka Klonazepam Remedica ne treba da bude veća od 0,5 mg/dan.

U daljem tekstu navedene su ukupne dnevne doze, koje treba da se podele u 3 ili 4 doze, koje se uzimaju u intervalima, u toku celog dana. Lekaru se ostavlja mogućnost da, ukoliko je neophodno, primeni veće doze, do maksimalno 20 mg dnevno. Doza održavanja treba da se dostigne nakon 2 do 4 nedelje terapije.

Odojčad i deca

Da bi se osiguralo optimalno podešavanje doze, deci treba dati tablete od 0,5 mg.

Početna doza ne treba da pređe 0,25 mg/dan za odojčad i malu decu (1 do 5 godina) i 0,5 mg/dan za stariju decu. Doza održavanja se normalno nalazi u sledećem rasponu:

školska deca (5 do 12 godina): 3 do 6 mg
mala deca (1 do 5 godina): 1 do 3 mg
odojčad (0 do 1 godine): 0,5 do 1 mg

Kod pojedinih oblika epilepsije kod dece, moguće je da kod određenih pacijenata dođe do gubitka adekvatne kontrole postignute lekom Klonazepam Remedica. Kontrola može ponovo da se uspostavi povećanjem doze, ili prekidom primene leka Klonazepam Remedica tokom 2 ili 3 nedelje. Za vreme prekida terapije, potrebno je pažljivo praćenje pacijenta i primena drugih lekova.

Način primene

Terapija treba da se otpočne primenom niskih doza. Doza se može povećavati do doze održavanja koju treba odrediti za svakog pacijenta posebno.

Doziranje leka Klonazepam Remedica mora da se prilagodi potrebama svakog pacijenta posebno, i zavisi od individualnog odgovora na terapiju. Doza održavanja mora da se odredi u skladu sa kliničkim odgovorom i tolerancijom.

Dnevna doza treba da se подели u 3 jednake doze. Ako doze nisu podeljene na jednake delove, najveću dozu treba primeniti uveče pre spavanja. Kada se dostigne nivo doze održavanja, ukupna dnevna doza se može primeniti kao pojedinačna doza uveče.

Istovremena primena više od jednog antiepileptika je uobičajena praksa u lečenju epilepsije i može da se sprovede i sa lekom Klonazepam Remedica. U cilju postizanja optimalnog efekta može biti potrebno prilagođavanje doze svakog leka. Ako se kod pacijenta koji prima lek Klonazepam Remedica oralno, javi *status epilepticus*, intravenskom primenom klonazepamima možda može da se postigne kontrola stanja. Pre dodavanja leka Klonazepam Remedica na postojeću antikonvulzivnu terapiju, treba uzeti u obzir da primena više antikonvulziva može da dovede do povećanja neželjenih efekata.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosetljivost na benzodiazepine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka; akutna plućna insuficijencija, teška respiratorna insuficijencija, sindrom apneje u snu, mijastenija gravis, teška insuficijencija jetre.

Lek Klonazepam Remedica se ne sme davati pacijentima u komi, ili pacijentima za koje se zna da zloupotrebljavaju lekove, droge ili alkohol.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicidalne ideje i ponašanje su prijavljeni kod pacijenata lečenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomizovanih placebo-kontrolisanih ispitivanja antiepileptičkih lekova takođe je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam nastanka ovog rizika nije poznat, i dostupni podaci ne isključuju mogućnost od povećanog rizika sa klonazepamom.

U skladu sa ovim, potrebno je pratiti pojavu znakova suicidalnih ideja i ponašanja kod pacijenata, i razmotriti odgovarajuću terapiju. Pacijente (i osobe koje se o njima brinu) treba savetovati da potraže medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova suicidalnih ideja ili ponašanja.

Pacijente kod kojih postoji istorija depresije i/ili pokušaj samoubistva treba držati pod strogim nadzorom.

Lek Klonazepam Remedica treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa hroničnom plućnom insuficijencijom, ili sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, i kod starijih ili iscrpljenih pacijenata. Generalno, u ovim slučajevima doze treba da budu smanjene.

Kao i sa svim drugim antiepileptičkim lekovima, terapija lekom Klonazepam Remedica, čak i kratkotrajna, ne sme naglo da se prekida, već se mora obustavljati postepenim smanjivanjem doze, imajući u vidu rizik od precipitacije *status epilepticus*. U tim slučajevima indikovana je kombinacija sa drugim antiepilepticima. Ova mera opreza takođe mora da se primeni kada se obustavlja drugi lek dok pacijent još uvek prima lek Klonazepam Remedica.

Produžena primena benzodiazepina može dovesti do razvoja zavisnosti, sa simptomima obustave po prekidu upotrebe.

Klonazepam Remedica može da se koristi samo sa posebnim oprezom kod pacijenata sa spinalnom ili cerebelarnom ataksijom, u slučaju akutne intoksikacije alkoholom ili lekovima, i kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (npr. ciroza jetre).

Istovremenu primenu leka Klonazepam Remedica sa alkoholom i/ili depresorima CNS-a treba izbegavati. Takva istovremena primena ima potencijala da poveća kliničke efekte leka Klonazepam Remedica, koji se mogu ispoljiti u vidu izražene sedacije, klinički relevantne respiratorne i/ili kardiovaskularne depresije (videti odeljak 4.5).

Lek Klonazepam Remedica treba da se primenjuje sa izuzetnim oprezom kod pacijenata za koje se zna da su zloupotrebljavali alkohol ili psihoaktivne supstance.

Klonazepam Remedica može da izazove povećano stvaranje pljuvačke i bronhijalne sekrecije kod odojčadi i male dece. Prema tome, posebna pažnja mora da se posveti održavanju prohodnosti disajnih puteva.

Doziranje leka Klonazepam Remedica mora da se pažljivo prilagodi prema individualnim zahtevima pacijenata sa već postojećim oboljenjem respiratornog sistema (npr. hronična opstruktivna plućna bolest) ili jetre, kao i kod pacijenata koji su na terapiji drugim lekovima sa centralnim dejstvom ili antikonvulzivnim (antiepileptičkim) lekovima (videti odeljak 4.5). Efekti na respiratorni sistem mogu biti pojačani postojećom opstrukcijom respiratornih puteva ili oštećenjem mozga ili u slučaju davanja drugog leka koji ima depresorno dejstvo na disanje. Po pravilu, ovaj efekat se može izbeći pažljivim podešavanjem doze u odnosu na individualne potrebe pacijenta.

Smatra se da klonazepam najverovatnije ne dovodi do porfirije, mada postoje neki dokazi koji govore suprotno. Zato se kod pacijenata sa porfirijom klonazepam mora pažljivo koristiti.

Kao i svi lekovi ovog tipa, lek Klonazepam Remedica može da, u zavisnosti od doziranja, načina primene

i individualne osetljivosti, modifikuje reakcije pacijenata (npr. sposobnost vožnje, ponašanje u saobraćaju) (videti odeljak 4.7).

Kao uopšteno pravilo, pacijentima sa epilepsijom nije dozvoljeno da voze. Čak i kada su adekvatno kontrolisani sa lekom Klonazepam Remedica, treba imati u vidu da bilo kakvo povećanje doze, ili promena vremena kada se lek uzima može izmeniti reakcije pacijenta, u zavisnosti od individualne osetljivosti.

U slučaju gubitka bliske osobe ili ožalošćenosti, benzodiazepini mogu da inhibiraju psihološko prilagođavanje.

Zavisnost

Upotreba benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke zavisnosti od ovih lekova (videti odeljak 4.8). Pogotovu dugotrajna terapija ili terapija visokim dozama, mogu dovesti do reverzibilnih poremećaja kao što su dizartrija (mucanje), smanjena koordinacija pokreta i poremećaj hoda (ataksija), nistagmus i poremećaj vida (diplopija). Dalje, rizik od anterogradne amnezije, do koje može doći pri upotrebi benzodiazepina pri terapijskim dozama, se povećava pri visokim dozama. Efekat amnezije može biti povezan sa neprikladnim ponašanjem. Kod nekih formi epilepsije moguća je pojava povećane učestalosti napada tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8).

Rizik od zavisnosti se povećava sa dozom i trajanjem terapije; takođe je veći kod pacijenata za koje se zna da su zloupotrebljavali alkohol i/ili psihoaktivne supstance.

Kada se jednom razvije fizička zavisnost, nagli prekid terapije će biti praćen simptomima obustave. U toku dugotrajne terapije, simptomi obustave se mogu razviti nakon dužeg perioda upotrebe, pogotovu visokim dozama ili ako je dnevna doza brzo smanjena ili naglo prekinuta. Simptomi uključuju tremor, preznost, agitaciju, poremećaje spavanja i anksioznost, glavobolje, bol u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, konfuziju, iritabilnost i epileptične napade koji mogu biti povezani sa primarnom bolešću. Kod ozbiljnih slučajeva mogu da se jave sledeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija (izuzetno oštar sluh), utrnulost i peckanje ekstremiteta, preosetljivost na svetlo, buku i fizički kontakt ili halucinacije. S obzirom da je rizik od simptoma obustave veći nakon naglog prekida terapije, naglu obustavu leka treba izbegavati i terapiju- čak i ako je kratkotrajna - treba prekinuti postepenim smanjivanjem dnevne doze. Rizik od simptoma obustave je povećan kada se benzodiazepini koriste zajedno sa dnevnim sedativima (ukrštena tolerancija).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Budući da alkohol može da provocira epileptičke napade, nezavisno od terapije, pacijenti ne smeju da piju alkohol za vreme primene antiepileptičkih lekova, bez obzira na okolnosti. U kombinaciji sa lekom Klonazepam Remedica, alkohol može da modifikuje efekte leka, ugrozi uspeh terapije ili prouzrokuje nepredvidive neželjene efekte.

Videti odeljak 4.9. *Predoziranje*, za upozorenja za druge depresore centralnog nervnog sistema, uključujući alkohol.

Pojačani efekti na sedaciju, disanje, i hemodinamiku mogu se javiti kada se lek Klonazepam Remedica

daje zajedno sa bilo kojim depresorom centralnog delovanja, npr. alkoholom, i drugim antikonvulzivnim (antiepileptičkim) lekovima, anestheticima, hipnoticima, psihoaktivnim lekovima i nekim analgeticima, kao i miorelaksansima, i može rezultovati uzajamnim pojačavanjem njihovih dejstava.

U kombinovanoj terapiji sa lekovima koji deluju centralno, doziranje svakog leka mora biti podešeno u cilju postizanja optimalnog efekta.

Kada se lek Klonazepam Remedica koristi zajedno sa drugim antiepileptičkim lekovima, neželjena dejstva kao što su sedacija i apatija, kao i toksičnost, mogu da budu evidentniji, posebno sa hidantoinima ili fenobarbitalom, i kombinacijama koje ih sadrže. U tim slučajevima, doziranje svakog leka mora biti podešeno u cilju postizanja optimalnog željenog efekta, pogotovu u početnim stadijumima terapije. Kombinacija leka Klonazepam Remedica i natrijum-valproata bila je, retko, povezivana sa razvojem absans *status epilepticus*. Iako pojedini pacijenti podnose ovu kombinaciju lekova i imaju koristi od nje, pri razmatranju njene primene treba uzeti u obzir ovaj potencijalni rizik.

Antiepileptički lekovi fenitoin, fenobarbital, karbamazepin i valproat mogu da povećaju klirens klonazepama i tako smanje njegovu plazma koncentraciju u kombinovanoj terapiji.

Pri istovremenoj primeni sa fenitoinom ili primidonom povremeno je zapažana promena, obično povećanje, serumske koncentracije ova dva leka.

Sam klonazepam ne indukuje enzime koji su odgovorni za njegov metabolizam.

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina, sertralin i fluoksetin ne utiču na farmakokinetiku klonazepama kada se primenjuju istovremeno.

Pokazano je da poznati inhibitori enzima jetre, npr. cimetidin, smanjuju klirens benzodiazepina i mogu da potenciraju njihovo dejstvo, dok poznati induktori enzima jetre, npr. rifampicin, mogu da povećaju klirens benzodiazepina.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Preklinička ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost i na osnovu njih se ne može isključiti da klonazepam poseduje potencijal da izazove kongenitalne malformacije (videti odeljak 5.3). Epidemiološkim ispitivanjima dobijen je dokaz da antikonvulzivni lekovi deluju teratogeno. Ipak, teško je utvrditi iz objavljenih epidemioloških izveštaja koji lek, ili kombinacija lekova, je odgovorna za defekte kod novorođenčeta. Takođe postoji mogućnost da drugi faktori, npr. genetski faktori ili samo epileptičko stanje, mogu biti značajniji od uticaja same terapije lekom za nastanak defekata pri rođenju. Lek Klonazepam Remedica treba primeniti u trudnoći samo ako potencijalna korist od terapije za trudnicu prevazilazi rizik za fetus.

Tokom trudnoće, lek Klonazepam Remedica može biti primenjen samo kada je to jasno indikovano. Klonazepam Remedica ima štetne farmakološke efekte na trudnoću i fetus/novorodenče. Primena visokih doza u poslednjem trimestru trudnoće ili tokom porođaja može da izazove nepravilnosti srčanog ritma ploda, i hipotermiju, hipotoniju, blagu respiratornu depresiju i slabo sisanje novorođenčeta. Odojčad čije su majke hronično uzimale benzodiazepine tokom kasnijih stadijuma trudnoće mogla su da razviju fizičku zavisnost i da imaju određeni rizik od razvoja simptoma obustave u postnatalnom periodu. Treba imati u

vidu da i sama trudnoća i nagli prekid primene leka mogu izazvati egzacerbaciju epilepsije.

Iako je utvrđeno da aktivna supstanca leka Klonazepam Remedica samo u malim količinama prelazi u majčino mleko, majke koje su na terapiji ovim lekom ne bi trebalo da doje. Ako je terapija lekom Klonazepam Remedica jasno indikovana, dojenje treba prekinuti.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Po pravilu, pacijentima sa epilepsijom nije dozvoljeno da voze. Čak i kada je postignuta adekvatna kontrola sa lekom Klonazepam Remedica, treba imati u vidu da svako povećanje doze ili promena vremena kada se lek uzima mogu modifikovati reakcije pacijenata, u zavisnosti od njihove individualne osetljivosti. Čak i kada se uzima na propisani način, klonazepam može da uspori reakcije u toj meri da sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanje mašinama budu umanjene. Konzumiranje alkohola pogoršava ovaj efekat. Prema tome, vožnju, rukovanje mašinama i bilo koje druge rizične aktivnosti treba izbegavati u celosti, ili najmanje tokom prvih nekoliko dana terapije. Odluka o ovom pitanju zavisi od lekara, i treba da se bazira na odgovoru pacijenta na terapiju i primenjene doze.

4.8. Neželjena dejstva

Uočena su sledeća neželjena dejstva:

Imunološki poremećaji

Alergijske reakcije i veoma retki slučajevi anafilakse prijavljeni su prilikom primene benzodiazepina.

Endokrinološki poremećaji

Zabeleženi su izolovani slučajevi reverzibilnog razvoja prevremenih sekundarnih seksualnih karakteristika kod dece (nekompletni prevremeni pubertet).

Psihijatrijski poremećaji

Zabeleženi su loša koncentracija, nemir, konfuzija i dezorijentacija. Kod pacijenata lečenih lekom Klonazepam Remedica može da se javi depresija, ali ona može biti povezana i sa osnovnom bolešću. Uočene su sledeće paradoksalne reakcije: ekscitabilnost, iritabilnost, agresivnost, agitacija, nervoza, hostilnost (neprijateljsko ponašanje), anksioznost, poremećaji spavanja, noćne more, živi snovi, psihotički poremećaji i moguća aktivacija novih tipova epileptičkih napada. Ako se ove reakcije jave, potrebno je da se proceni korist od nastavka primene leka u odnosu na neželjena dejstva. Uz ovaj režim može biti neophodan još neki lek, ili u nekim slučajevima, može se savetovati prekid terapije lekom Klonazepam Remedica. U retkim slučajevima može doći do gubitka libida.

Poremećaji nervnog sistema

Pospanost, usporene reakcije, mišićna hipotonija, vrtoglavica, ataksija i poremećaj koordinacije. Ova neželjena dejstva se mogu javiti relativno često i obično su prolazna i uglavnom nestaju spontano u toku terapije ili smanjivanjem doze. Ona se mogu delimično sprečiti postepenim povećanjem doze na početku terapije.

U retkim slučajevima je primećena glavobolja. Veoma retko je uočeno izazivanje generalizovanih napada.

Posebno kod dugotrajne ili terapije visokim dozama, mogu se javiti reverzibilni poremećaji kao što su usporen ili nerazgovetan govor (dizartrija), smanjena koordinacija pokreta i poremećaj hoda (ataksija) i

nistagmus. Pri primeni terapijskih doza benzodiazepina može da se javi anterogradna amnezija, a primena većih doza povećava rizik. Amnestičko dejstvo može biti povezano sa neodgovarajućim ponašanjem. Kod određenih oblika epilepsije, moguć je porast učestalosti napada tokom dugotrajne terapije.

Poremećaji na nivou oka

Posebno kod dugotrajne, ili terapije visokim dozama, mogu se javiti reverzibilni poremećaji vida (diplopija).

Česti: nistagmus.

Kardiološki poremećaji

Prijavljena je srčana insuficijencija, uključujući srčani zastoj.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Može se javiti respiratorna depresija, posebno pri i.v. primeni klonazepama. Ovaj efekat može biti pogoršan već postojećom opstrukcijom disajnih puteva ili oštećenjem mozga ili ukoliko se daju drugi lekovi koji deluju depresorno na disanje. Po pravilu, ovaj efekat se može izbeći pažljivim prilagođavanjem doze individualnim zahtevima.

Kod odojčadi i male dece, pogotovu one sa određenim stepenom mentalnog oštećenja, lek Klonazepam Remedica može da dovede do povećane produkcije salive ili bronhijalnog sekreta. Zbog toga posebnu pažnju treba posvetiti održavanju prohodnosti disajnih puteva.

Gastrointestinalni poremećaji

U retkim slučajevima su prijavljeni sledeći efekti: mučnina, gastrointestinalni i epigastrični simptomi.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

U retkim slučajevima, mogu da se jave urtikarija, pruritus, osip, prolazan gubitak kose, promene pigmentacije i angioedem.

Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva

Relativno često se javlja mišićna slabost, neželjeno dejstvo koje je obično prolazno i uglavnom nestaje sponatano u toku terapije ili smanjenjem doze. Može se delimično sprečiti postepenim povećanjem doze na početku lečenja.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema

U retkim slučajevima može doći do urinarne inkontinencije.

Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki

U retkim slučajevima može doći do erektilne disfunkcije.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Umor (zamor, malaksalost) je neželjeno dejstvo koje se javlja relativno često i obično je prolazno i uglavnom nestaje sponatano u toku terapije ili pri smanjenju doze. Ovo neželjeno dejstvo se može delimično sprečiti postepenim povećanjem doze na početku lečenja. Uočene su paradoksalne reakcije uključujući razdražljivost (videti takođe *Psihijatrijske poremećaje*).

Povrede i trovanja

Zabeleženi su slučajevi padova i preloma kod osoba koje su koristile benzodiazepine. Rizik je povećan kod onih koji istovremeno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) i kod starijih osoba.

Laboratorijska ispitivanja

U retkim slučajevima može se javiti smanjen broj trombocita. Kao i sa drugim benzodiazepinima, prijavljeni su izolovani slučajevi diskrazija krvi (diskrazija-nenormalnost sastava) i abnormalnosti funkcionalnih testova jetre.

Zavisnost i prekid terapije (videti odeljak 4.4)

Iako je lek Klonazepam Remedica bio primenjen pacijentima sa porfirijom bez neželjenih efekata, retko može izazvati konvulzije kod ovih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Za informacije o specifičnim događajima u pedijatriji molimo Vas pogledajte informacije navedene pod *Endokrinološki poremećaji*, *i Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji* u odeljku 4.8.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi:

Simptomi predoziranja ili intoksikacije veoma variraju od osobe do osobe, u zavisnosti od godina, telesne mase i individualnog odgovora. Uobičajeno, benzodiazepini izazivaju pospanost, ataksiju, dizartriju (mucanje) i nistagmus. Ako se klonazepam primeni sam, predoziranje ovim lekom retko ugrožava život, ali može dovesti do kome, arefleksije, apneje, hipotenzije i kardiorespiratorne depresije. Koma, ukoliko do nje dođe, obično traje nekoliko sati, ali može da bude više produžena i ciklična, pogotovu kod starijih pacijenata. Respiratorna depresija izazvana benzodiazepinima je ozbiljnija kod pacijenata sa ozbiljnom hroničnom opstruktivnom bolešću disajnih puteva.

Benzodiazepini potenciraju efekte drugih lekova koji deluju depresorno na centralni nervni sistem, uključujući alkohol.

Tretman predoziranja

1. Održavanje prohodnosti disajnih puteva i adekvatne ventilacije, ukoliko je indikovano.
2. Suportivne mere se primenjuju u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta. Posebno, može se javiti potreba za simptomatskom terapijom efekata na kardiorespiratorni ili centralni nervni sistem.
3. Dalju resorpciju treba sprečiti korišćenjem odgovarajuće metode, npr. terapiju aktivnim ugljem u roku od 1-2 sata. U slučaju primene aktivnog uglja, neophodno je zaštititi disajne puteve kod pospanih pacijenata.
4. U slučaju predoziranja sa više lekova, može se razmotriti ispiranje želuca, iako ono ne predstavlja rutinsku meru.
5. Nije verovatno da će pacijenti, koji su posle 4 sata asimptomatski, razviti simptome.
6. Flumazenil, benzodiazepinski antagonist, jeste dostupan, ali je retko neophodan. U slučaju teške depresije CNS-a treba razmotriti primenu flumazenila, i to samo u strogo kontrolisanim uslovima. Flumazenil ima kratko poluvreme eliminacije (oko 1 sat), i zbog toga pacijente kojima je primenjen treba pratiti i nakon prestanka njegovog dejstva. Flumazenil treba koristiti sa izrazitim oprezom u prisustvu lekova koji snižavaju konvulzivni prag (npr. triciklični antidepresivi). Za dalje informacije o pravilnoj upotrebi ovog leka, pogledajte Sažetak karakteristike leka za flumazenil. Flumazenil **NIJE NAMENJEN ZA PREDOZIRANJA SA VIŠE LEKOVA ILI KAO "DIJAGNOSTIČKI TEST"**.

Upozorenje

Upotreba flumazenila nije indikovana kod pacijenata sa epilepsijom koji su bili na terapiji sa benzodiazepinima. Iako flumazenil ima blago intrinzično antikonvulzivno dejstvo, on vrši naglu supresiju zaštitnog dejstva benzodiazepinskih agonista, što može da dovede do pojave konvulzija kod pacijenata sa epilepsijom.

Ako se javi ekscitacija, ne smeju se koristiti barbiturati.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Antiepileptici. Derivati benzodiazepina

ATC kod: N03AE01

Klonazepam ispoljava farmakološke osobine koje su zajedničke za sve benzodiazepine: antikonvulzivno, sedativno, miorelaksantno i anksiolitičko delovanje.

Podaci dobijeni iz studija na životinjama i elektroencefalografska istraživanja (EEG) kod ljudi, pokazali su da klonazepam brzo suprimira različite oblike paroksizmalne aktivnosti, uključujući šiljak i talas pražnjenja u apsans napadima (*petit mal*), spore šiljak talase, generalizovane šiljak talase, šiljke sa temporalnim ili drugim lokacijama, kao i nepravilne šiljke i talase.

Klonazepam lakše suprimira generalizovane abnormalnosti EEG-a nego fokalne EEG abnormalnosti, kao što su fokalni šiljci. Klonazepam ima povoljne efekte kod generalizovanih i fokalnih epilepsija.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Aktivna supstanca se brzo i kompletno resorbuje nakon oralne primene klonazepama. Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu u većini slučajeva u okviru 1-4 h nakon primene oralne doze. Biološka raspoloživost nakon oralne primene iznosi 90%.

Vrednost rutinskog praćenja koncentracija klonazepama u plazmi nije dokazana pošto izgleda da nije u korelaciji niti sa terapijskim odgovorom niti sa neželjenim efektima.

Distribucija

Srednji volumen distribucije klonazepama procenjen je na oko 3 L/kg. Mora se pretpostaviti da klonazepam prolazi placentnu barijeru, a otkriven je i u mleku dojilja.

Metabolizam

Biotransformacija klonazepama obuhvata oksidativnu hidroksilaciju i redukciju 7-nitro grupe u jetri, sa stvaranjem 7-amino ili 7-acetilamino jedinjenja, sa neznatnim količinama (u tragovima) 3-hidroksi derivata sva ova tri jedinjenja, kao i njihovih glukuronida i sulfatnih konjugata. Nitro jedinjenja su farmakološki aktivna, dok amino jedinjenja nisu.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije iznosi između 20 i 60 sati (srednja vrednost 30 sati).

Tokom 4-10 dana, 50-70% ukupne radioaktivnosti, radioaktivnim izotopom-obeležene oralne doze klonazepama, izluči se urinom, a 10-30% fecesom, gotovo u potpunosti u obliku slobodnih ili konjugovanih metabolita. Manje od 0,5% pojavljuje se kao neizmenjeni klonazepam u urinu.

Farmakokinetika u posebnim kliničkim situacijama

Na osnovu kinetičkih kriterijuma, nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Karcinogenost

Nisu sprovedene dvogodišnje studije ispitivanja karcinogenosti klonazepama. Ipak, u 18-mesečnoj studiji ispitivanja toksičnosti pri hroničnoj primeni, na pacovima, nisu uočene histopatološke promene koje bi se mogle dovesti u vezu sa terapijom, i to sve do najviše testirane doze od 300 mg/kg/dan.

Mutagenost

Ispitivanja genotoksičnosti pomoću bakterijskih sistema sa *in vitro*, ili domaćinom-posredovanom metaboličkom aktivacijom, nisu ukazala na gentoksična svojstva klonazepama.

Poremećaj fertiliteta

Studije koje su procenjivale fertilitet i opštu reproduktivnu sposobnost na pacovima su pokazale smanjen broj trudnoća i smanjeno preživljavanje mladunčadi pri dozama od 10 i 100 mg/kg/dan.

Teratogenost

Nakon oralne primene klonazepama tokom organogeneze ni kod miševa ni kod pacova nisu uočeni embrio-fetalni neželjeni efekti ili neželjeni efekti na majkama, pri dozama do 20 odnosno 40 mg/kg/dan.

U nekoliko studija na kunićima, pri primeni klonazepama u dozama do 20 mg/kg/dan, uočena je niska incidenca dozno-nezavisnih malformacija, sa sličnim obrascem (rascep nepca, otvoreni očni kapci, spojene sternebre i defekti ekstremiteta) (videti odeljak 4.6. *Primena u periodu trudnoće i dojenja*).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Povidon
Celuloza, mikrokristalna
Natrijum-skrobglikolat
Skrob, preželatizovan
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC – Aluminijski blister. Jedan blister sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera sa po 10 tableta (30 tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek ili ostatak leka uništiti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

515-01-1699-10-001

515-01-00476-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

16.05.2011.

28.09.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2016.