

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rivotril 0,5 mg og 2 mg töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Klónazepam 0,5 mg eða 2 mg töflur.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver 0,5 mg tafla inniheldur 40 mg af laktósa.

Hver 2 mg tafla inniheldur 121,5 mg af laktósa.

(sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

0,5 mg: Kringlóttar, appelsínugular töflur með deiliskoru öðrum megin og merkinu 0,5 hinum megin.

2 mg: Kringlóttar, hvítar eða aðeins fölgular töflur með krossskoru öðrum megin og merkinu 2 hinum megin.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Rivotril er ætlað til notkunar við flestum tegundum flogaveiki, einkum við minni háttar flogaveiki (absence seizures), þ.m.t. óvenjulegri minni háttar flogaveiki, Lennox-Gastaut heilkenni eða vöðvakippaflogum (myoclonic seizures) eða fallflogum (atonic seizures), aðallega sem viðbótarmeðferð eða ef önnur meðferð hefur brugðist. Lyfið er eingöngu ætlað til notkunar við kippaflogum hjá ungbörnum (infantile spasms) (þ.m.t. West heilkenni) og krampaflogum (tonic-clonic seizures) sem viðbótarmeðferð eða ef önnur meðferð hefur brugðist.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammta Rivotril á að aðlaga einstaklingsbundið út frá klínískri svörun sjúklings, aldri hans og hvernig hann þolir lyfið.

Venjulegur skammtur við flogaveiki

Stakur skammtur til inntöku fer að verka eftir 30-60 mínútur og helst verkunin í 6-8 klukkustundir hjá börnum og 8-12 klukkustundir hjá fullorðnum.

Til þess að koma í veg fyrir aukaverkanir í upphafi meðferðar er brýnt að hefja meðferð með Rivotril með litlum skammti og auka hann hægt þar til viðhaldsskammti hvers og eins er náð.

Skammtar

Fullorðnir:

Upphafsskammtur er 0,5 mg á dag. Skammtinn má auka á 2-3 vikum í samræmi við klínísk áhrif í viðhaldsskammt sem nemur 1-4 mg á dag. Dagsskammtinum er skipt í 2-3 skammta meðan á skammtaaðlögun stendur, en það má gefa hann í einum skammti að kvöldi í viðhaldsmeðferð. Dagsskammtur á ekki að fara yfir 8 mg.

Rivotril 0,5 mg töflur auðvelda gjöf minni dagskammta handa fullorðnum í upphafi meðferðar.

Börn:

Upphafsskammtur er 0,01-0,025 mg/kg á dag. Aukinn í samræmi við klínísk áhrif á 2-3 vikum í viðhaldsskammt sem nemur 0,05-0,1 mg/kg á dag. Dagsskammti er skipt í 2-3 skammta meðan á skammtaaðlögun stendur, en það má gefa hann í einum skammti að kvöldi í viðhaldsmeðferð. Dagsskammtur á ekki að fara yfir 0,15 mg/kg líkamsþyngdar.

Dagsskammti á að skipta í 2-3 jafnstóra skammta. Séu ekki tök á því, á að taka stærsta skammtinn fyrir svefn.

Til að tryggja rétta skömmtun á að nota Rivotril dropa handa börnum.

Aldraðir:

Lyfjafraeðileg verkun benzodiazepínlyfja virðist vera meiri hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri sjúklingum, jafnvel við sambærilega þétni benzodiazepínlyfja í plasma. Þetta getur stafað af aldurstengdum breytingum á samskiptum lyfjaefna og viðtaka, boðferlum frá viðtökum og starfsemi líffæra.

Nota á minnsta fánlegan skammt handa öldruðum og gæta varúðar þegar skammtar eru auknir.

Skert nýrnastarfsemi:

Öryggi og virkni klónazepam hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi hafa ekki verið rannsökuð. Með tilliti til lyfjahvarfa er þó ekki þörf á að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi:

Ekki á að nota klónazepam handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.3). Gefa á sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrastarfsemi minnsta fánlegan skammt.

Annað:

Eins og við á um önnur flogaveikilyf má ekki stöðva meðferð snögglega, heldur á að draga smám saman úr henni.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir klónazepami eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlega skert öndun.
- Alvarlega skert lifrastarfsemi, þar sem benzodiazepínlyf geta komið af stað lifrarheilakvilla..

Ekki má nota Rivotril hjá sjúklingum sem liggja í dái eða sjúklingum með þekkta sögu um misnotkun lyfja, eiturylfja eða áfengis.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Áhrif geta minnkað meðan á meðferð með klónazepami stendur.

Skert lifrastarfsemi

Benzodiazepínlyf geta átt þátt í myndun lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með vægt eða

miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2) og ekki má nota Rivotril handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3).

Miðtaugakerfið og þunglyndi

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með slingur (ataxia). Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem hafa verið þunglyndir og/eða hafa reynt sjálfsvíg.

Vöðvaslensfár (myasthenia gravis)

Eins og við á um önnur lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið og/eða vöðvaslakandi áhrif skal gæta varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með vöðvaslensfár.

Samhliða notkun áfengis/hemla á miðtaugakerfið

Forðast á samhliða notkun Rivotril og áfengis og/eða efna sem bæla miðtaugakerfið. Slík samsetning getur hugsanlega aukið klínísk áhrif Rivotril og þannig valdið mikilli slævingu sem leiðir til öndunarbælingar og/eða bælingar á hjarta- og æðastarfsemi, dauðadás eða dauða (sjá kafla 4.9). Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með bráða áfengis- eða lyfjæitrun.

Gedræn og þversagnakennd viðbrögð

Þversagnakennd viðbrögð, svo sem eirðarleysi, æsingur, píringur, árásarhneigð, kvíði, ranghugmyndir, reiði, martraðir, ofskynjanir, geðrof, óviðeigandi hegðun og aðrar aukaverkanir á atferli geta komið fram við notkun benzodíazepínlyfja (sjá kafla 4.8). Ef það gerist á að hætta notkun lyfsins. Líklegra er að þversagnakennd viðbrögð komi fram hjá börnum og öldruðum.

Minnisleysi

Framvirkt minnisleysi getur komið fram við notkun benzodíazepínlyfja í lækningalegum skömmtum. Áhættan eykst með skammtastærð.

Kæfisvefn

Rivotril er ekki notað handa sjúklingum með kæfisvefn þar sem það getur aukið líkur á öndunarbælingu. Kæfisvefn virðist algengari hjá sjúklingum með flogaveiki og meta á samhengi milli kæfisvefns, floga og súrefnisskorts eftir flog í samhengi við slævingu og öndunarbælingu af völdum benzodíazepínlyfja. Ekki má gefa sjúklingum með flogaveiki og kæfisvefn Rivotril nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta.

Öndunarfærakvillar

Stilla á skammta af Rivotril vandlega hjá sjúklingum með öndunarfæraskjúkdóma (t.d. langvinna lungnateppu).

Rivotril getur valdið aukinni seytingu frá munnvatnskirtlum og berkjum hjá ungbörnum og litlum börnum. Því á að gæta þess sérstaklega að halda öndunarvegi opnum.

Flogaveiki

Stilla á skammta af Rivotril vandlega hjá sjúklingum sem fá meðferð með öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið eða öðrum flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5).

Ekki má hætta notkun flogaveikilyfja, þ.m.t. Rivotril, skyndilega hjá sjúklingum með flogaveiki þar sem það getur komið af stað síflogum (status epilepticus). Ef lækningin telur nauðsynlegt að minnka skammta eða hætta notkun lyfsins á að gera það smám saman.

Laktósaóþol

Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósa/galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, mega ekki nota lyfið.

Porfýría

Gæta skal varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með porfýríu, þar sem það getur valdið því að einkenni porfýríu koma fram eða versna.

Sjálfsvígshugsanir

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örflítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun klónazepams.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkenni um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Fylgjast skal vel með sjúklingum sem hafa sögu um þunglyndi og/eða sjálfsvígstilraunir.

Misnotkun og ávanabinding

Notkun benzódíazepínlyfja getur leitt til líkamlegrar og sálrænnar ávanabindingar við slík lyf (sjá kafla 4.8). Einkum getur langtímameðferð eða meðferð með stórum skömmtum leitt til afturkræfra raskana, svo sem taltruflana, skertrar samhæfingar hreyfinga og gangtruflana, augntins og tvísýnis. Að auki eykst hættu á framvirku minnisleysi, sem getur komið fram við notkun lækningalegra skammta af benzódíazepínlyfjum, með stækkandi skömmtum. Minnisleysisáhrif geta tengst óæskilegri hegðun. Í tilteknum gerðum flogaveiki getur tíðni kasta aukist við langtímameðferð (sjá kafla 4.8).

Hætta á ávanabindingu eykst með skammtastærð og meðferðarlengd. Hættan er einnig meiri hjá sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis og/eða eiturylfja. Tilkynnt hefur verið um misnotkun hjá einstaklingum sem misnota ýmis önnur efni. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Rivotril handa sjúklingum með sögu um misnotkun áfengis og/eða eiturylfja.

Ef fram er komin líkamleg ávanabinding mun skyndileg stöðvun meðferðarinnar valda fráhrarfseinkennum. Fráhrarfseinkenni geta komið fram við langtímameðferð, einkum við stóra skammta, eða ef daglegur skammtur er minnkaður hratt eða lyfjagjöf hætt. Meðal einkenna eru skjálfti, sviti, æsingur, svefntruflanir og kvíði, höfuðverkur, niðurgangur, vöðvaverkir, ofsakvíði, taugaspena, eirðarleysi, skapsveiflur, rugl, auðerting og flog sem geta tengst undirliggjandi sjúkdómi. Í alvarlegum tilvikum geta eftirtalin einkenni komið fram: Breyting á raunveruleikaskyni, breyting á sjálfsskynjun, aukið heyrnarnæmi, tilfinningaleysi og náladofi í útlimum, ofurnæmi gegn ljósi, hávaða og snertingu eða ofskynjanir. Þar sem hættu á fráhrarfseinkennum er meiri þegar meðferð er hætt skyndilega á að forðast að hætta notkun lyfsins skyndilega og ljúka meðferðinni með því að draga smám saman úr daglegum skömmtum, jafnvel eftir skammtímameðferð. Hætta á fráhrarfseinkennum er aukin ef benzódíazepínlyf eru notuð ásamt róandi lyfjum að degi til (krossþol).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Gefa má Rivotril ásamt einu eða fleiri flogaveikilyfjum. Líkur á milliverkunum á lyfjahvörf við notkun slíkra lyfja eru litlar. Þegar nýjum lyfjum er bætt við þau lyf sem sjúklingurinn tekur verður þó að meta svörun við meðferðinni vandlega, þar sem þá er meiri hættu á aukaverkunum svo sem slævingu og sinnuleysi. Í slíkum tilfellum þarf að stilla skammtastærð af hverju lyfi þannig að ákjósanleg verkun náist.

Samhliða meðferð með fenýtóíni eða prímídoni getur breytt plasmabéttni fenýtóíns eða prímídonís (yfirleitt til hækkunar).

Milliverkanir lyfjahvarfa:

Flogaveikilyf sem innihalda fenýtóín, fenóbarbítal, karbamazepín, lamotrigín og í minni mæli valpróat geta aukið útskilnað klónazepams í samsettri meðferð, en það leiðir til allt að 38% lægri plasmabéttni klónazepams.

Rivotril getur haft áhrif á béttni fenýtóíns. Vegna milliverkana milli klónazepams og fenýtóíns getur béttni fenýtóíns verið óbreytt, aukin eða minnkuð við samhliða gjöf Rivotril. Það fer eftir skammtastærð og einstaklingsbundnum þáttum.

Rivotril örvar ekki ensímín sem eru ábyrg fyrir umbroti þess sjálfs. Ekki hafa verið borin kennsl á ensím sem taka þátt í umbroti Rivotril, en CYP3A4-ensím eru á meðal þeirra. CYP3A4-hemlar (t.d. flúkónazól) geta haft áhrif á umbrot Rivotril og leitt til aukinnar þéttni þess og virkni.

Sértæku serótónín endurupptökuhemlarnir sertralín og flúxetín (CYP2D6-hemill) og flogaveikilyfið felbamat (CYP2C19-hemill; CYP3A4-örvi) hafa ekki áhrif á lyfjahvörf klónazepam við samhliða gjöf.

Milliverkanir lyfhrifa:

Ef Rivotril er gefið með valpróati, getur það framkallað petit mal síflog.

Auknar aukaverkanir, svo sem slæving og hjarta- og öndunarbæling geta einnig komið fram þegar Rivotril er gefið samhliða efnum sem verka hamlandi á miðtaugakerfið, að meðtöldu áfengi.

Sjúklingar sem fá Rivotril eiga að forðast áfengi (sjá kafla 4.4).

Sjá varnaðarorð varðandi önnur efni sem verka hamlandi á miðtaugakerfið, þ.m.t. áfengi, í kafla 4.9.

Í samsettri meðferð með lyfjum sem verka á miðtaugakerfið á að aðlaga skammt hvers lyfs til að verkun verði eins og best verður á kosið.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum útiloka ekki að klónazepam geti valdið fæðingargöllum. Faraldsfræðilegar rannsóknir benda til þess að flogaveikilyf geti verið vansköpunarvaldar. Út frá þeim faraldsfræðilegu skýrslum sem birtar hafa verið er þó erfitt að skera úr um hvaða lyf eða lyfjasamsetningar voru valdar að sköðunum hjá nýburunum. Einnig er hugsanlegt að aðrir þættir, t.d. erfðabættir eða flogaveikin sjálf, geti valdið meirum um fæðingargallana en lyfjameðferðin. Rivotril á ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og aðeins ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en áhætta fyrir fóstrið.

Ef stórir skammtar eru gefnir á síðasta þriðjungi meðgöngu eða í fæðingu, getur það valdið óreglulegum hjartslætti hjá ófæddu barni og lágum líkamshita, minnkaðri vöðvaspennu, vægri öndunarbælingu og lysterleysi hjá nýburanum. Hafa ber í huga að bæði þungunin sjálf og skyndileg stöðvun á lyfjagjöfni geta valdið því að flogaveikin versnar.

Þar að auki geta börn mæðra, sem hafa tekið benzodíazepín (og benzodíazepínlík lyf) að staðaldri á síðasta þriðjungi meðgöngu, orðið líkamlega háð lyfinu og geta fengið fráhrarfseinkenni eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Þrátt fyrir að virka innihaldsefnið í Rivotril berist ekki í brjóstamjólk nema í litlu magni eiga konur sem fá meðferð með þessu lyfi ekki að hafa börn á brjósti. Beri brýna nauðsyn til að nota Rivotril, á að hætta brjóstgjöf.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Varúðarmerking.

Vegna aukaverkana getur Rivotril haft umtalsverð áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Þótt klónazepam sé tekið eins og mælt er fyrir um, getur það dregið svo mjög úr viðbrögðum að það hefur áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þessi áhrif fara eftir skammti, lyfjagjöf og næmi hvers og eins og aukast við neyslu áfengis.

Því á alveg að forðast akstur bifreiða og stjórnun véla og aðrar áhættusamar aðgerðir, að minnsta kosti fyrstu meðferðardagana. Ákvörðun um þetta hvílir á lækni sjúklingsins og byggist á meðferðarsvörum sjúklings og skammti sem notaður er (sjá kafla 4.8).

Jafnvel þó viðunandi stjórn hafi náðst á sjúkdómnum með Rivotril ber að hafa í huga að aukning skammta eða breyting á skömmtunartíma getur breytt svörum sjúklingsins, og fer það eftir einstaklingsbundnu næmi.

4.8 Aukaverkanir

Í upphafi meðferðar finna um 50% sjúklinga fyrir þreytu vegna slævandi áhrifa lyfsins. Að auki hefur verið tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins:

<p>Ónæmiskerfi Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p> <p>Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)</p>	<p>Ofnæmisviðbrögð</p> <p>Bráðaofnæmi</p>
<p>Geðræn vandamál Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Breytingar á kynlöngun, skapsveiflur, rugl og skert áttun</p> <p>Þunglyndi (getur þó einnig verið af völdum undirliggjandi sjúkdóms)</p> <p>Þversagnarkennd viðbrögð svo sem eirðarleysi, gremja, árásargirni, uppnám, taugaveiklun, fjandskapur, hræðsla, svefntruflanir, ranghugmyndir, reiði, martraðir, óeðlilegir draumar, ofskynjanir, geðrof, ofvirkni, óviðeigandi hegðun og aðrar aukaverkanir á atferli geta komið fram.</p> <p>Ef það gerist á að hætta notkun lyfsins.</p> <p>Þversagnarkennd viðbrögð koma oftast fram hjá börnum og öldruðum.</p> <p>Ávanabinding og fráhrarfseinkenni (sjá kafla 4.4)</p>
<p>Taugakerfi Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Skert einbeiting, svefntruungi, vöðvaslekja, svimi, erfiðleikar við samhæfingu hreyfinga og síðbúin viðbrögð* (sjá kafla 4.4)</p> <p>Höfuðverkur</p> <p>Altæk köst</p> <p>Framvirkt minnisleysi og minnisleysisáhrif sem geta tengst óæskilegri hegðun (sjá kafla 4.4)</p> <p>Afturkræfar raskanir á borð við taltruflanir (dysarthria), minnkaða samhæfingu hreyfinga og gangtruflanir og augntin** (sjá kafla 4.4)</p> <p>Við sumar gerðir flogaveiki getur komið fram aukin tíðni kasta við langtímameðferð (sjá kafla 4.4)</p>
<p>Augu Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Augntin</p> <p>Sjóntruflanir (tvísýni)** (sjá kafla 4.4)</p>

Hjarta Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Hjartabilun, þ.m.t. hjartastopp
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Öndunarbæling*** (sjá kafla 4.4)
Meltingarfæri Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ógleði, uppmagálseinkenni (epigastrical symptoms)
Húð og undirhúð Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ofsakláði, kláði, útbrot, tímabundið hárlas og litabreytingar á húð
Stoðkerfi og stoðvefur Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Vöðvaslappleiki* (sjá kafla 4.4)
Nýru og þvaggfæri Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Þvagleki
Æxlunarfæri og brjóst Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Stinningarvandamál
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Þreyta (syfja, þróttleysi)* (sjá kafla 4.4)
Rannsóknaniðurstöður Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Blóðflagnafæð
Áverkar og eitranir Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Tilkynnt hefur verið um byltur og beinbrot hjá notendum benzodíazepínlyfja. Hætta á byltum og þar með beinbrotum og öðrum áverkum af fallinu er aukin hjá sjúklingum sem nota önnur róandi lyf samtímis (þ.m.t. áfengi) og hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Innkirtlar Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$)	Tímabundin, ótímabær kynþroskaeinkenni hjá börnum (ólokinn, snemmkominn kynþroski, pubertas praecox)
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ofseyting munnvatnskirtla og berkja í ungbörnum og smábörnum (sjá kafla 4.4)

*Aukaverkanir þessar líða vanalega hjá og hverfa af sjálfu sér meðan á meðferð stendur eða eftir að skammtur hefur verið minnkaður. Koma má að nokkru leyti í veg fyrir þær með því að auka skammt smám saman við upphaf meðferðar.

****Þessar afturkræfu aukaverkanir koma einkum fram við langtímameðferð eða meðferð með stórum skömmtum.**

*****Einkum eftir gjöf í bláæð getur komið fram öndunarbæling sem getur versnað ef fyrir er teppa í öndunarvegi eða heilaskaði eða ef gefin hafa verið önnur lyf sem hamla öndun. Þetta má venjulega koma í veg fyrir með því að stilla vel skammta hvers og eins.**

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni:

Einkenni ofskömmunar eða eitrunar eru mjög mismunandi frá einum sjúklingi til annars eftir aldri, líkamsþyngd og einstaklingsbundinni svörum við benzódíazepínunum. Einkennin eru yfirleitt sljóleiki, erfiðleikar við samhæfingu hreyfinga, tormæli og augntin. Ofskömmun Rivotril er sjaldan lífshættuleg ef lyfið er tekið eitt sér. Hún getur þó leitt til viðbragðaleysis, öndunarstöðvunar, lágþrýstings, bælingar á hjarta- og öndunarstarfsemi og dásvefns. Ef dásvefn kemur fram, stendur hann yfirleitt aðeins í nokkrar klukkustundir, en getur þó verið langvinnari og lotubundinn, einkum hjá öldruðum sjúklingum. Tíðni kasta getur aukist hjá sjúklingum með aukna þéttni lyfsins í plasma (sjá kafla 5.2). Öndunarslævandi áhrif benzódíazepína eru alvarlegri hjá sjúklingum með sjúkdóma í öndunarfærum.

Benzódíazepín auka áhrif annarra hemla á miðtaugakerfi, að meðtöldu áfengi.

Meðferð:

Hafa þarf eftirlit með lífsmörkum sjúklings og beita þeim stuðningsaðgerðum sem sjúkdómsástand sjúklings gefur tilefni til. Sérstaklega getur verið þörf á að veita sjúklingum einkennabundna meðferð við áhrifum á hjarta og öndun eða miðtaugakerfi.

Koma á í veg fyrir frekara frásög með hentugri aðferð, t.d. meðferð með lyfjakolum innan 1-2 klukkustunda. Ef lyfjakol eru notuð er nauðsynlegt að verja öndunarveg hjá sljóum sjúklingum. Ef tekin hafa verið önnur lyf má íhuga magaskolun, en það á ekki að vera fastur vani.

Ef bæling miðtaugakerfis er mikil má íhuga að gefa flúmazeníl, sem er andefni benzódíazepína (**á þó ekki við flogaveikisjúklinga – sjá aðvörun hér að neðan**). Aðeins má gefa flúmazeníl ef fylgst er náið með sjúklingunum. Flúmazeníl hefur skamman helmingunartíma (u.þ.b. eina klukkustund) og því þarf að fylgjast með sjúklingum sem fá flúmazeníl eftir að verkun þess lýkur. Gæta á ítrustu varúðar við notkun flúmazeníls samtímis lyfjum sem lækka krampaþröskuld (t.d. þríhringlaga þunglyndislyfjum). Ítarlegar upplýsingar um rétta notkun flúmazeníls er að finna í samantekt á eiginleikum þess lyfs.

Aðvörun

Ekki má nota flúmazeníl sem er andefni benzódíazepína handa flogaveikisjúklingum sem hafa fengið meðferð með benzódíazepínunum. Andverkun áhrifa benzódíazepína hjá þessum sjúklingum getur kallað fram köst.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Flogaveikilyf, benzódíazepínafléiður, ATC flokkur: N 03 A E 01.

Klónazepam er benzodíazepínörvi með lyfjafræðilegum áhrifum benzodíazepína. Þeirra á meðal eru krampastillandi, róandi, vöðvaslakandi og kvíðastillandi áhrif. Miðlæg verkun benzodíazepína stafar af aukinni miðlun GABA-virkra taugaboða á hamlandi taugamótum. Sækni GABA-viðtaka í taugaboðefnið eykst í návist benzodíazepína vegna jákvæðra fjarhrifa (positive allosteric modulation). Þetta veldur aukinni verkun frís GABA á flæði klórjóna yfir frumuhimnur taugafruma aftan taugamóta (postsynaptic membranes).

Dýrarannsóknir hafa einnig sýnt fram á áhrif klónazepam á serótónín. Upplýsingar úr dýrarannsóknunum og heilarafrítum á mönnum hafa gefið til kynna að klónazepam bæli fljótt margar gerðir kasta, að meðtöldum toppum (spikes) og bylgjum (waves) við petit mal, hægfara toppum og bylgjum, altoppum og bylgjum, gagnaugatoppum og öðrum toppum, auk óreglulegra toppa og bylgja. Bæling alflogafrávika á heilarafríti er öruggari en bæling staðbundinna frávíka. Í samræmi við niðurstöður þessar hefur klónazepam góð áhrif á alflog og staðbundin flog.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Klónazepam frásogast hratt og nær algjörlega frá meltingarfærum eftir gjöf Rivotril taflna til inntöku. Plasmabéttni klónazepam nær hámarki eftir 1-4 klst. Helmingunartími frásogs er um 25 mínútur. Aðgengi er um 90%, en einstaklingsbreytileiki er mikill.

Frásog Rivotril taflna eru jafngilt frásogi lausnar til inntöku en aftur á móti er frásog taflnanna nokkuð hægara.

Eftir skammtaáætlun með daglegri skömmtun er plasmabéttni klónazepam í jafnvægi þrisvar sinnum hærri en eftir einn skammt til inntöku; það uppsöfnunarhlutfall sem vænta má við tvöfaldan og þrefaldan dagsskammt er annars vegar 5 og hins vegar 7. Eftir endurtekna skammta til inntöku sem nema 2 mg þrisvar á dag nam plasmabéttni í jafnvægi fyrir skammt að meðaltali 55 ng/ml. Hlutfallið milli skammts og plasmabéttni er línulegt. Krampaþröskuldur klónazepam er við plasmabéttni á bilinu 20 til 70 ng/ml. Alvarleg eituráhrif, svo sem aukin tíðni kasta, komu fram hjá meirihluta sjúklinga með plasmabéttni í jafnvægi sem var meiri en 100 ng/ml.

Dreifing

Klónazepam dreifist mjög hratt til ýmissa líffæra og vefja líkamans og aðallega með upptöku í heilavef.

Helmingunartími dreifingar er um 0,5-1 klukkustund. Dreifingarrúmmál fyrir klónazepam er 3 l/kg. Binding við plasmaprótein er 82-86%.

Umbrot

Klónazepam umbrotnar aðallega með afoxun í 7-amínó-klónazepam og með N-acetylingu í 7-acetamíðó-klónazepam. Jafnframt verður hýdroxýltenging á C-3 stöðu. Cýtókróm P-450 3A4 í lifur kemur við sögu í nítróafoxun klónazepam í lyfjafræðilega óvirk eða lítið virk umbrotsefni.

Umbrotsefnin koma fram í þvagi, bæði sem óbundin og tengd (glúkúróníð og sulfat) sambönd.

Brotthvarf

Meðalhelmingunartími brotthvarfs er 30-40 klukkustundir og er óháður skammtastærð.

Úthreinsun er u.þ.b. 55 ml/mín, óháð kyni, en gildi miðuð við líkamsþyngd lækkuðu með aukinni líkamsþyngd.

50-70% af skammti skiljast út í þvagi og 10-30% í saur sem umbrotsefni. Útskilnaður í þvagi á óbreyttu klónazepam er venjulega minni en 2% af gefnum skammti.

Lyfjahvörf hjá ýmsum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki áhrif á lyfjahvörf klónazepams. Á grundvelli lyfjahvarfaviðmiðana er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammt hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Binding klónazepams við prótein í plasma hjá sjúklingum með skorpulifur er marktækt frábrugðin því sem er hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (frítt hlutfall 17,1±1,0% borið saman við 13,9±0,2%).

Þó áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf klónazepams hafi ekki verið rannsökuð frekar, bendir reynsla af öðrum náskyldum nítróbenzodíazepínnum (nítrazepam) til þess að úthreinsun óbundins klónazepams geti verið skert hjá sjúklingum með skorpulifur.

Aldraðir:

Lyfjahvörf klónazepams hjá öldruðum hafa ekki verið ákvörðuð.

Börn

Á heildina litið eru lyfjahvarfabreytur fyrir brotthvarf svipaðar hjá börnum og fullorðnum. Eftir að börnum höfðu verið gefnir lækningalegir skammtar (0,03-0,11 mg/kg) var þéttni í sermi á sama bili (13-72 ng/ml) og þéttni virkra efna hjá fullorðnum.

Hjá nýburum leiddu skammtar sem námu 0,10 mg/kg til þéttni á bilinu 28-117 ng/ml við lok stutts innrennslis og hafði hún minnkað í 18-60 ng/ml 30 mínútum síðar. Skammtarnir þoldust án verulegra aukaverkana. Hjá nýburum er úthreinsun í hlutfalli við tíma frá fæðingu. Helmingunartími úthreinsunar hjá nýburum er af sömu stærðargráðu og tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum.

Hjá börnum hefur verið tilkynnt um úthreinsun sem nam 0,42 +/- 0,32 ml/mín/kg (aldur 2-18 ára) og 0,88 +/- 0,4 ml/mín/kg (aldur 7-12 ára). Þessi gildi lækkuðu með aukinni líkamsþyngd. Ketógenískt mataræði hjá börnum hefur ekki áhrif á þéttni klónazepams.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar tveggja ára rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum klónazepams. Í 18 mánaða rannsókn á langvarandi áhrifum á rottur varð þó ekki vart við neinar meðferðartengdar, vefjameinafræðilegar breytingar við skammta sem námu allt að stærsta tilraunaskammti upp á 300 mg/kg/dag.

Stökkbreytingaáhrif

Prófanir á eiturverkunum á erfðaeefni þar sem notuð voru bakteríukerfi með *in vitro* eða hýsilmiðlaðri virkjun á umbroti gáfu ekki til kynna eituráhrif á erfðaeefni af völdum klónazepams.

Skert frjósemi

Rannsóknir þar sem metnar voru frjósemi og almenn æxlunarstarfsemi hjá rottum sýndu fram á færri meðgöngur og minni lífslíkur hjá rottuungum við skammta sem námu 10 og 100 mg/kg/dag.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki varð vart við neinar aukaverkanir hjá móðurdýrum eða fósturvísu/fóstrum, hvorki hjá músum né rottum, eftir klónazepamgjöf til inntöku meðan á myndun líffæra stóð við skammta sem námu ýmist allt að 20 eða 40 mg/kg/dag.

Í nokkrum rannsóknum á kanínum eftir klónazepam skammta sem námu allt að 20 mg/kg/dag varð vart við fósturgalla (klofinn góm, opin augnlok, ótímabæra samgróninga á bringubeinssvæði hjá fósturi og galla á útlimum) sem fylgdu ákveðnu mynstri en voru sjaldgæfir og ekki háðir skömmtum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

0,5 mg tafla með deiliskoru

Laktósa einhýdrat

Maíssterkja

Forhleypt sterkja

Talkúm

Magnesíumsterat

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172).

2 mg tafla með krossskoru

Laktósi (vatnsfrír)

Forhleypt sterkja

Örkristallaður sellulósi

Magnesíumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Töfluílát (glös).

Pakkningastærðir:

0,5 mg: 50 og 150 töflur

2 mg: 100 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Töflur 0,5 mg: 751830 (IS)

Töflur 2 mg: 920062 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. september 1977.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. maí 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

8. september 2022.