

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIVOTRIL, 2 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 2 mg klonasepaami.

INN. *Clonazepamum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 121,5 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tabletid, suukaudseks manustamiseks.

Ümmargused, valget värvi tabletid, mille ühele küljele on pressitud Roche 2 ja teisele ristipoolitusjoon.

Tableti saab jagada neljaks võrdseks osaks (‘a 0,5 mg).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Rivotril'i annust tuleb kohandada individuaalselt vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele ja ravimi talutavusele.

Tabletid on ristipoolitusjoonega, mis võimaldab väiksemate annuste manustamist. Tableti võrdseteks osadeks jagamiseks asetage see tasasele pinnale poolitusjoonega ülespoole ja vajutage tableti servadele.

Enne Rivotril'i lisamist kasutatavale raviskeemile tuleb arvestada sellega, et mitme antikonvulsandi samaaegsel kasutamisel võib suureneda kõrvaltoimete esinemissagedus.

Rivotril'i ühekordse suukaudse annuse toime avaldub 30...60 minuti jooksul ning kestab lastel 6...8 tundi ja täiskasvanutel 8...12 tundi.

Vältimaks kõrvaltoimete tekkimist ravi alguses, tuleb ravi alustada Rivotril'i väikeste annustega ja suurendada ööpäevast annust järk-järgult kuni igale patsiendile sobiva säilitusannuse leidmiseni.

Lapsed

Algannus imikutele ja kuni 10 aasta vanustele (või kuni 30 kg kehakaaluga) lastele on 0,01...0,03 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse 2...3 annuseks jagatuna. Annust ei tohi suurendada rohkem kui 0,25...0,5 mg kaupa iga kolme päeva järel, kuni on saavutatud ööpäevane *säilitusannus* u

0,1 mg/kg või kontroll krampihoogude üle või kõrvaltoimed välistavad annuse edasise suurendamise. *Maksimaalne annus lastele* on 0,2 mg/kg ööpäevas ja seda ei tohi ületada. Annuse optimaalseks kohandamiseks tuleb lastel vajadusel kasutada väiksema toimeaine sisaldusega tablette.

Kuni 10 aasta vanustele lastele (vt eespool) ja täiskasvanutele (vt allpool) sobivate annuste põhjal võib 10...16 aasta vanustele lastele soovitada järgmisi annuseid: algannus on 1...1,5 mg ööpäevas, mis manustatakse 2...3 annuseks jagatuna. Annust võib suurendada 0,25...0,5 mg kaupa iga kolme päeva järel kuni individuaalse säilitusannuse (tavaliselt 3...6 mg ööpäevas) saavutamiseni.

Täiskasvanud

Algannus täiskasvanutele ei tohi ületada 1,5 mg ööpäevas, mis manustatakse 3 annuseks jagatuna. Annust võib suurendada 0,5 mg kaupa iga kolme päeva järel kuni piisava kontrolli saavutamiseni krampihoogude üle või kuni kõrvaltoimed välistavad annuse edasise suurendamise. *Säilitusannus* tuleb määrata iga patsiendi puhul individuaalselt sõltuvalt ravivastusest. Tavaliselt piisab säilitusannusest 3...6 mg ööpäevas. Maksimaalne raviannus täiskasvanutele on 20 mg ööpäevas ja seda ei tohi ületada.

Ööpäevane annus tuleb manustada 3 võrdseks annuseks jagatuna. Kui annuseid ei saa võrdselt jagada, tuleb suurim annus manustada enne magamaminekut. Säilitusannus saavutatakse pärast 1...3 nädalat kestnud ravi. Pärast säilitusannuse saavutamist võib ööpäevase annuse manustada korraga õhtul.

Annustamise erijuhised

Annustamise lihtsustamiseks saab Rivotril'i 2 mg tablette jagada kaheks või neljaks võrdseks osaks.

Eakad patsiendid:

Eakate patsientide puhul peab kasutama väikseimat võimalikku annust ning eriti ettevaatlik olema annuse suurendamise ajal.

Neerukahjustus:

Neerukahjustusega patsientidel ei ole klonasepaami ohutust ja efektiivsust uuritud, kuid farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole nendel patsientidel vaja annust muuta (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus:

Raske maksakahjustusega patsiente ei tohi klonasepaamiga ravida (vt lõik 4.3). Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb kasutada väikseimat võimalikku annust.

Klonasepaami võib manustada koos ühe või mitme teise epilepsiavastase ravimiga, sellisel juhul tuleb iga ravimi annust kohandada optimaalse toime saavutamiseks.

Nagu kõigi epilepsiavastaste ravimite puhul, ei tohi ravi klonasepaamiga lõpetada järsku, vaid annust järk-järgult vähendades (vt lõik 4.8).

4.3 Vastunäidustused

Rivotril on vastunäidustatud teadaoleva ülitundlikkuse korral klonasepaami või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes ning raske hingamispuudulikkusega patsientidel. Klonasepaami ei tohi manustada maksakahjustusega patsientidele, sest bensodiasepiinid võivad esile kutsuda maksaentsefalopaatia tekke.

Rivotril'i ei tohi kasutada koomas patsientidel ega teadaoleva ravimite, uimastite või alkoholi kuritarvitamise korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism klonasepaami saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Klonasepaamravi käigus võib tekkida ravimi toime mõningane vähenemine.

Maksakahjustus

Raske maksakahjustuse korral võivad bensodiasepiinid soodustada maksaentsefalopaatia episoodide teket (vt lõik 4.3). Ettevaatlik peab olema Rivotril'i manustamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele (vt lõik 4.2).

Ravi ajal tuleb hoolikalt jälgida depressiooni ja/või suitsiidikatse anamneesiga patsiente.

Myasthenia gravis

Nagu iga kesknärvisüsteemi pärssiva ja/või lihaseid lõõgastava toimega ravimi puhul, tohib Rivotril'i *myasthenia gravis*'ega patsiendile manustada vaid erilise ettevaatusega.

Alkoholi / kesknärvisüsteemi pärssivate ainete samaaegne kasutamine

Vältida tuleb Rivotril'i kasutamist koos alkoholi ja/või kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega. Koosmanustamise tulemusena võib tugevneda Rivotril'i toime, millega võib kaasneda sügav sedatsioon (mis võib lõppeda kooma või surmaga), kliiniliselt oluline hingamis- ja/või kardiovaskulaarne depressioon (vt lõigud 4.5 ja 4.9).

Rivotril'i tohib vaid erilise ettevaatusega kasutada ägeda mürgistuse korral alkoholi või ravimitega.

KNS häired, psühhoos ja depressioon

Rivotril'i tohib vaid erilise ettevaatusega kasutada ataksia korral. Bensodiasepiine ei ole soovitatav kasutada psühhootilise haiguse esmaseks raviks.

Psühhiaatrilised ja paradoksaalsed reaktsioonid

Bensodiasepiinide kasutamisel võivad teadaolevalt tekkida paradoksaalsed reaktsioonid, näiteks rahutus, agitatsioon, ärrituvus, agressiivsus, ärevus, luulumõtted, viha, hirmuunenäod, hallutsinatsioonid, psühhoosid, kohatu käitumine ja muud käitumuslikud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Sellisel juhul tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Paradoksaalsed reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega lastel ja eakatel.

Amneesia

Bensodiasepiinide terapeutiliste annuste kasutamisel võib tekkida anterograadne amneesia, mille risk suureneb suuremate annuste kasutamisel.

Uneapnoe

Bensodiasepiine ei ole soovitatav kasutada uneapnoega patsientidel nende võimaliku aditiivse toime tõttu hingamisdepressioonile. Uneapnoed esineb sagedamini epilepsiaga patsientidel ning seost uneapnoe, hoogude sageduse ja postiktalse hüpoksia vahel tuleb hinnata bensodiasepiinist tingitud sedatsiooni ja hingamisdepressiooni valguses. Seetõttu tohib Rivotril'i uneapnoega epilepsiahaigetel kasutada ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski.

Imikutel ja väikelastel võib Rivotril suurendada süljeeritust ja bronhiaalsekretsiooni, mistõttu tuleb jälgida, et hingamisteed oleksid vabad.

Bensodiasepiini farmakoloogilised toimed on enam väljendunud eakatel kui noorematel patsientidel isegi sarnaste plasmakontsentratsioonide puhul. See võib olla tingitud ravimi/retseptori koostoime, postretseptoorsete mehhanismide ja organfunktsiooni vanusega seotud muutustest.

Respiratoorsed häired

Rivotril'i annus vajab hoolikat individuaalset kohandamist olemasoleva hingamiselundite haiguse (nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) korral.

Epilepsia

Rivotril'i annus vajab hoolikat individuaalset kohandamist samaaegse ravi puhul teiste tsentraalse toimega ravimite või krambivastaste (epilepsiavastaste) ravimitega (vt lõik 4.5).

Epilepsiahaigetel ei tohi krambivastaste ravimite (sh Rivotril'i) manustamist katkestada järsku, vaid *status epilepticus*'e ohtu silmas pidades tuleb seda teha annust järk-järgult vähendades. Sellistel juhtudel on näidustatud kombineeritud ravi koos teiste antiepileptikumidega.

Porfüüria

Porfüüriaga patsientidel tuleb klonasepaami kasutada ettevaatlikult, sest sellel võib olla porfürogeenne toime.

Ravimõltuvus

Ravi bensodiasepiinidega võib põhjustada füüsilise ja psühholoogilise sõltuvuse teket (vt lõik 4.8). Eriti pikaajaline ravi või ravi suurte annustega võib viia pöörduvate häirete tekkimiseni, milleks on düsartria, liigutuste koordinatsioonihäire ja ebakindel kõnnak (ataksia), nüstagm ja kahelinägemine (diploopia). Peale selle suureneb suuremate annuste kasutamisel risk anterograadse amneesia tekkeks, mis võib tekkida bensodiasepiinide terapeutiliste annuste kasutamisel. Amnestilised toimed võivad olla seotud kohatu käitumisega. Teatud epilepsiavormide puhul on võimalik hoogude esinemissageduse suurenemine (vt lõik 4.8) pikaajalise ravi ajal.

Sõltuvuse oht on suurem suuremate annuste kasutamisel, pikaajalise ravi korral ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis alkoholism ja/või narkomaania. Äärmiselt ettevaatlik peab olema Rivotril'i kasutamisel alkoholismi või narkomaania anamneesiga patsientidel.

Pärast füüsilise sõltuvuse kujunemist tekivad ravi järsul lõpetamisel võõrutusnähud. Pikaajalise ravi ajal võivad võõrutusnähud tekkida eeskätt suurte annuste kasutamisel või kui ööpäevast annust kiiresti vähendatakse või ravi järsku katkestatakse. Sümptomiteks on treemor, higistamine, agitatsioon, unehäired ja ärevus, peavalud, kõhulahtisus, lihaskrambid, pingeseisund, rahutus, meeleolu muutused, segasus ja ärrituvus ning epilepsiahood, mis võivad olla seotud põhihaigusega. Rasketel juhtudel võivad tekkida järgmised sümptomid: derealisatsioon, depersonalisatsioon, hüperakuusia, jäsemete tuimus ja surisemine, suurenenud valgus-, müra- ja füüsilise kokkupuute tundlikkus või hallutsinatsioonid. Kuna võõrutussümptomite tekke oht on suurem ravi järsu katkestamise järgselt, tuleb seda vältida isegi pärast lühiajalist ravi ning lõpetada ravi ööpäevast annust järk-järgult vähendades. Võõrutussümptomite tekkerisk suureneb bensodiasepiinide kasutamisel koos päeva ajal kasutatavate rahustitega (ristuv tolerantsus).

Oluline teave abiainete kohta

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rivotril sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Rivotril'i võib manustada koos ühe või mitme epilepsiavastase ravimiga. Farmakokineetiliste koostoimete tõenäosus teiste epilepsiavastaste ravimitega on väike. Sellest hoolimata peab uue ravimi lisamisel patsiendi raviskeemi hoolikalt hindama patsiendi ravivastust, sest ilmnedavad võivad

kõrvaltoimed nagu sedatsioon ja apaatia. Sellistel juhtudel tuleb kohandada iga ravimi annust optimaalse soovitud toime saavutamiseks.

Farmakokineetilised koostoimed

Epilepsiavastased ravimid fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, lamotrigiin ja vähemal määral valproaat võivad suurendada klonasepaami kliirensit, vähendades kombineeritud ravi puhul seeläbi viimase plasmakontsentratsiooni kuni 38% võrra.

Klonasepaam võib mõjutada fenütoiini kontsentratsiooni. Klonasepaami ja fenütoiini koostoime kahesuunalise olemuse tõttu on Rivotril'i samaaegsel manustamisel täheldatud fenütoiini kontsentratsiooni muutumatuna püsimist, suurenemist või vähenemist sõltuvalt annusest ja patsiendiga seotud teguritest.

Klonasepaam ise ei indutseeri tema metabolismis osalevaid ensüüme. Klonasepaami metabolismis osalevaid ensüüme ei ole üheselt tuvastatud, kuid nende hulka kuulub CYP3A4. CYP3A4 inhibiitorid (nt flukonasool) võivad mõjutada klonasepaami metabolismi ning viia ravimi kontsentratsiooni suurenemise ja toime tugevnemiseni.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid sertraliin (nõrk CYP3A4 indutseerija), fluoksetiin (CYP2D6 inhibiitor) ja epilepsiavastane ravim felbamaat (CYP2C19 inhibiitor, CYP3A4 indutseerija) ei mõjuta koosmanustamisel klonasepaami farmakokineetikat.

Farmakodünaamilised koostoimed

Rivotril'i kombineerimine valproehappega võib mõnikord põhjustada *petit mal* tüüpi *status epilepticus*'t.

Rivotril'i manustamisel koos kesknärvisüsteemi pärssivate ainete, kaasa arvatud alkoholiga võivad tugevneda ka ravimi kõrvaltoimed, nagu sedatsioon ja kardiorespiratoorne depressioon.

Rivotril'i saavad patsiendid peavad hoiduma alkoholist (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

Tsentraalse toimega ravimite samaaegsel kasutamisel tuleb kõigi ravimite annust korrigeerida, saavutamaks optimaalset toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Prekliiniliste uuringute põhjal ei saa välistada kaasasündinud väärarengute tekke võimalust klonasepaami kasutamisel. Epidemioloogilistes uuringutes on tõestust leidnud antikonvulsantide teratogeenne toime. Seetõttu tohib ravimit raseduse ajal kasutada vaid juhul, kui ravist oodatav kasu ületab ohud lootele.

Raseduse ajal tohib Rivotril'i kasutada ainult äärmise vajaduse korral. Suurte annuste manustamine kolmel viimasel raseduskuul või sünnituse ajal võib põhjustada südame rütmihäirete teket sündimata lapsel või hüpotermiat, hüpotooniat, kergelt hingamise pärssimist ja imemisenõrkust vastsündinul. Tuleb meeles pidada, et nii rasedus ise kui ravi järsk katkestamine võivad põhjustada epilepsia süvenemist.

Bensodiasepiinide kasutamisel on vastsündinutel aeg-ajalt kirjeldatud võõrutusnähtusid.

Kuigi Rivotril'i toimeaine eritub rinnapiima ainult väikestes kogustes, ei tohi ravi ajal last rinnaga toita. Kui Rivotril'i manustamine on kindlasti vajalik, tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ka tavaliste raviannuste kasutamisel võib klonasepaam aeglustada reaktsioonikiirust sellisel määral, mis mõjutab autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. See toime tugevneb alkoholi samaaegsel kasutamisel.

Sel põhjusel tuleb üldse või vähemalt esimesel paaril ravipäeval täielikult hoiduda autojuhtimisest, masinatega töötamisest või muude ohtlike tegevuste sooritamisesest. Otsuse langetab raviarst iga patsiendi puhul individuaalselt ravile reageerimise ja manustatava annuse alusel (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed

Immuunsüsteemi häired: allergilised reaktsioonid ja väga harvadel juhtudel anafülaksia.

Psühhiaatrilised häired: emotsionaalsed ja meeleoluhäired, segasusseisund, desorientatsioon. Rivotril[®] iga ravi saavatel patsientidel võib tekkida depressioon, kuid seda võib seostada ka põhihaigusega.

Täheldatud on järgmisi paradoksaalseid reaktsioone: rahutus, agiteeritus, ärritatus, agressiivsus, närvilisus, vaenulikkus, ärevus, unehäired, luulumõtted, viha, hirmuunenäod, ebanormaalsed unenäod, hallutsinatsioonid, psühhoosid, hüperaktiivsus, kohatu käitumine ja muud käitumuslikud kõrvaltoimed.

Nende reaktsioonide tekkimisel tuleb ravimi kasutamine lõpetada. Paradoksaalsed reaktsioonid tekivad suurema tõenäosusega lastel ja eakatel.

Harvadel juhtudel võivad tekkida libiido muutused.

Ravimsõltuvus ja võõrutusnähud vt lõik 4.4.

Närvisüsteemi häired: keskendumisraskused, somnolentsus, reaktsioonikiiruse aeglustumine, lihastoonuse langus, pearinglus, ataksia (vt lõik 4.4).

Harvadel juhtudel on täheldatud peavalu.

Väga harva on täheldatud generaliseerunud hoogude teket.

Pöörduvad häired, nagu düsartria, liigutuste koordinatsioonihäire ja ebakindel kõnnak (ataksia) ning nüstagm (vt lõik 4.4).

Anterograadne amneesia ja amnestilised toimed, mida seostatakse kohatu käitumisega (vt lõik 4.4).

Krambihoogude esinemissageduse suurenemine teatud epilepsiavormide korral (vt lõik 4.4).

Silma kahjustused: mööduvad nägemishäired (kahelinägemine) (vt lõik 4.4).

Sage: nüstagm.

Südame häired: südamepuudulikkus, kaasa arvatud südameseiskus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: hingamisdepressioon (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired: järgmisi kõrvaltoimeid on kirjeldatud harva: iiveldus ja ülakõhuvaevused.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: järgmised kõrvaltoimed võivad tekkida harva: urtikaaria, sügelus, lööve, mööduv juuste väljalangemine, pigmentatsiooni muutused.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused: lihasnõrkus (vt lõik 4.4).

Neerude ja kuseteede häired: harvadel juhtudel võib tekkida uriinipidamatus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired: harva võivad tekkida erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: väsimus (roidumus) (vt lõik 4.4).

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused: bensodiasepiine kasutavatel patsientidel on teatatud kukkumistest ja luumurdudest. Risk on suurem rahustite (kaasa arvatud alkoholsete jookide) samaaegsel kasutamisel ning eakatel patsientidel.

Uuringud: harvadel juhtudel võib tekkida trombotsüütide arvu langus.

Lapsed

Endokriinsüsteemi häired: üksikjuhtudel pöörduv teiseste sugutunnuste enneaegne väljaarenemine lastel (mittetäielik enneaegne puberteet).

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired: imikutel ja väikelastel suurenenud süljeeritus ja bronhiaalsekretsioon (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Bensodiasepiinid põhjustavad sageli uimasust, ataksiat, düsartriit ja nüstagme. Kui Rivotril'i võetakse üksinda, on üleannustamine harva eluohtlik, kuid võib viia arefleksia, apnoe, hüpotensiooni, kardiorespiratoorse depressiooni ja kooma tekkimiseni. Kooma (kui see tekib) kestab tavaliselt mõned tunnid, kuid võib olla ka pikaajalisem ja tsükliline, eriti eakatel patsientidel. Supraterapeutiliste plasmakontsentratsioonide puhul võib tekkida hoogude esinemissageduse suurenemine. Bensodiasepiinide hingamist pärssiv toime on tõsisem hingamiselundkonna haigusega patsientidel.

Bensodiasepiinid potentsierivad teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainete (sh alkoholi) toimet.

Ravi

Jälgida patsiendi elulisi näitajaid ja alustada toetavat ravi patsiendi kliinilisest seisundist lähtuvalt. Patsiendid võivad sümptomaatilist ravi vajada eeskätt kardiorespiratoorsete või kesknärvisüsteemi ilmingute tõttu.

Ravimi imendumise vältimiseks kasutada sobivat meetodit, nt aktiivsõe manustamist 1...2 tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Aktiivsõe manustamisel tuleb uimasusega patsientidel tagada hingamisteede kaitse. Mitme ravimi samaaegse manustamise korral võib kaaluda maoloputust, kuid mitte rutiinse meetodina.

Kui kesknärvisüsteemi pärssimine on tõsine, kaaluda bensodiasepiini antagonistide flumaseeni (Anexate®) kasutamist. Seda tohib manustada ainult hoolika järelevalve tingimustes. Sellel on lühike poolväärtusaeg (umbes 1 tund), seetõttu vajavad flumaseeni saanud patsiendid jälgimist pärast ravimi toime kadumist. Flumaseeni tuleb väga ettevaatlikult kasutada juhul, kui samaaegselt kasutatakse krambiläve alandavaid ravimeid (nt tritsüklilisi antidepressante). Lisainformatsioon ravimi õige kasutamise kohta vt flumaseeni (Anexate®) ravimi omaduste kokkuvõte.

Hoiatus

Bensodiasepiini antagonistide Anexate® (toimeaine: flumaseen) kasutamine ei ole näidustatud bensodiasepiinidega ravitud epilepsiahaigetel. Nendel patsientidel võib bensodiasepiinide toime antagonistide põhjustada krampide teket.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antikonvulsant, ATC-kood: N03AE01.

Toimemehhanism

Nagu ka teistel bensodiasepiinidel, on klonasepaamil krambilävevastane, sedatiivne, lihaseid lõõgastav ja anksiolüütiline toime. Bensodiasepiinide tsentraalsed toimed on vahendatud läbi GABAergiliste inhibiitorsete sünapside. Bensodiasepiinid intensiivistavad neurotransmissooni inhibiitorsetes

sünapsites. Bensodiasepiinide juuresolekul paraneb GABA retseptori afiinsus neurotransmitteri suhtes positiivse allosteerilise modulatsiooni teel, mille tulemuseks on kloriidiioonivoolu sissevoolu suurenemine tsütoplasmasse läbi postsünaptilise transmembraanse valgu.

Loomkatsetest on samuti saadud andmeid klonasepaami toime kohta serotoniinile. Loomkatsed ja elektroentsefalograafilised uuringud inimestel on näidanud, et klonasepaam pärsib kiiresti mitut tüüpi paroksüsmaalset aktiivsust, sealhulgas piigi ja laine vallandumist *petit mal* korral, aeglast piiki ja lainet, generaliseerunud piiki ja lainet, piike temporaalses või muus piirkonnas, samuti ebakorrapäraseid piike ja laineid.

Generaliseerunud EEG kõrvalekalded on regulaarsemalt pärsitud kui fokaalsed muutused. Nende leidude põhjal on klonasepaam efektiivne nii generaliseerunud kui fokaalse epilepsia korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast Rivotril'i tablettide suukaudset manustamist imendub klonasepaam kiiresti ja peaaegu täielikult. Klonasepaami maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1...4 tundi pärast manustamist. Imendumise poolväärtusaeg on ligikaudu 25 minutit. Absoluutne biosaadavus on ligi 90% suurte inimestevaheliste erinevustega.

Klonasepaami plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni faasis ravimi üks kord päevas manustamisel on 3 korda suurem kui pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist; prognoositav akumulatsiooni suhe ravimi kaks korda ja kolm korda päevas manustamisel on vastavalt 5 ja 7. Pärast 2 mg kolm korda päevas korduvat suukaudset manustamist oli klonasepaami manustamisele eelnev püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon keskmiselt 55 ng/ml. Klonasepaami plasmakontsentratsiooni-annuse suhe on lineaarne. Krambivastase toime tagav klonasepaami plasmakontsentratsioon jääb vahemikku 20...70 ng/ml. Rasked toksilised toimed (sh hoogude esinemissageduse suurenemine) tekkisid enamikel patsientidel, kellel tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasmakontsentratsioon ületas väärtust 100 ng/ml.

Jaotumine

Klonasepaam jaotub väga kiiresti erinevatesse organitesse ja kudedesse, eelistatult ajustruktuuridesse.

Jaotumise poolväärtusaeg on ligikaudu 0,5..1 tund. Jaotusruumala on 3 l/kg. Seonduvus plasmavalkudega on 82...86%.

Metabolism

Klonasepaam metaboliseerub ulatuslikult reduktsiooni teel 7-aminoklonasepaamiks ja N-atsetüülimise teel 7-atsetamidoklonasepaamiks. Aset leiab ka hüdroksüülimine positsioonis C-3. Maksa tsütokroom P450 3A4 osaleb klonasepaami nitroreduktsioonis farmakoloogiliselt inaktiivseteks või nõrga toimega metaboliitideks.

Metaboliite leidub nii uriinis vabade ja konjugeeritud metaboliitidena (glükuroniid- ja sulfaatkonjugaadid).

Eritumine

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 30...40 tundi ja see ei sõltu annusest. Kliirens on soost hoolimata ligi 55 ml/min. Kehakaalu järgi normaliseeritud väärtused vähenevad kui kehakaal suureneb.

50...70% annusest eritub uriiniga ja 10...30% roojaga metaboliitide kujul. Uriiniga eritub muutumatul kujul tavaliselt alla 2% manustatud annusest.

Farmakokineetika erijuhtudel

Neerukahjustus

Neerukahjustus ei mõjuta klonasepaami farmakokineetikat. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust korrigeerida.

Maksakahjustus

Klonasepaami seonduvus plasmavalkudega on maksatsirroosiga patsientidel oluliselt erinev tervete isikute omast (vaba fraktsioon 17,1±1,0% vs. 13,9±0,2%).

Kuigi maksakahjustuse mõju klonasepaami farmakokineetikale ei ole täiendavalt uuritud, näitab teise väga sarnase nitrobensodiasepiini (nitrasepaam) puhul saadud kogemus, et maksatsirroosi korral võib seondumata klonasepaami kliirens väheneda.

Eakad patsiendid

Klonasepaami farmakokineetika on eakatel kindlaks tegemata.

Lapsed

Eliminatsiooni kineetika on üldiselt sarnane lastel ja täiskasvanutel. Pärast terapeutiliste annuste manustamist lastele (0,03...0,11 mg/kg) olid seerumikontsentratsioonid samas vahemikus (13...72 ng/ml) täiskasvanutel täheldatud efektiivse kontsentratsiooniga.

Vastsündinutel saavutati annuste 0,10 mg/kg manustamisel ravimi kontsentratsioon vahemikus 28...117 ng/ml lühiajalise infusiooni lõpuks, mis 30 minuti pärast vähenes väärtusteni 18...60 ng/ml; need olid talutavad ilma kõrvaltoimete tekketa. Vastsündinutel sõltuvad kliirensi väärtused postnataalsest vanusest. Vastsündinutel on eliminatsiooni poolväärtusaeg samas suurusjärgus nagu täiskasvanutel.

Lastel kirjeldati kliirensi väärtusi 0,42±0,32 ml/min/kg (vanus 2...18 aastat) ja 0,88±0,4 ml/min/kg (vanus 7...12 aastat); need väärtused vähenesid kehakaalu suurenedes. Ketogeenne dieet lastel ei mõjuta klonasepaami kontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kartsinogeensus

Klonasepaamiga ei ole 2-aastase kestusega kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud. Kuid 18-kuulises pikaajalise manustamise uuringus rottidel ei leitud raviga seotud patohistoloogilisi muutusi kuni suurima uuritud annuseni 300 mg/kg/päevas.

Mutageensus

Genotoksilisuse uuringud bakteriaalsete süsteemidega *in vitro* või peremeesorganismi poolt vahendatud metaboolse aktivatsiooniga ei näidanud klonasepaami genotoksilist potentsiaali.

Viljakuse langus

Viljakust ja üldist reproduktsioonivõimet hindavad uuringud rottidel näitasid tiinuste vähenemist ja poegade elulemuse lühenemist annuste 10 ja 100 mg/kg/päevas puhul.

Teratogeensus

Kui klonasepaami manustati suukaudselt organogeneesi perioodil hiirtele või rottidele (vastavalt annustes kuni 20 või 40 mg/kg/päevas), ei täheldatud soovimatuid toimeid emasloomale ega embrüole/lootele.

Mitmes küülikutega läbiviidud uuringus täheldati klonasepaami kuni 20 mg/kg/päevas annuste manustamise järgselt sarnaste väärengute (suulaelõhe, avatud silmalaud, kokkukasvanud rinnakulülid ja jäsemete väärengud) esinemissageduse vähest, annusega mitteseotud suurenemist (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos
Preželatiniseerituditärklis
Magneesiumstearaat
Mikrokristalliline tselluloos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2 mg tabletid (ristipoolitusjoonega), 30 tk merevaik-kollases klaaspudelis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn, Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

053694

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2021