ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20150072/43
Разрешение №
BG/MA/MP - 73017-8 / 29-09-2026
Одобрение № /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клонарекс 0,5 mg таблетки
Clonareks 0,5 mg tablets

Клонарекс 2 mg таблетки
Clonareks 2 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка **Клонарекс 0,5 mg** съдържа 0,5 mg клоназепам *(clonazepam).*

Всяка таблетка Клонарекс 2 mg съдържа 2 mg клоназепам *(clonazepam).*

Помощно(и) вещество(а) с известно действие
Всяка таблетка **Клонарекс 0,5 mg** съдържа 59,2 mg лактоза монохидрат.
Всяка таблетка **Клонарекс 2 mg** съдържа 236,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Клонарекс 0,5 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки, с една делителна черта от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър 5,5 mm ± 2%.

Клонарекс 2 mg таблетки са бели до почти бели, кръгли таблетки, с две делителни черти на кръст от едната страна и гладки от другата страна, с диаметър 10 mm ± 2%.

Таблетките могат да бъдат разделени на две или четири равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Клонарекс е показан при всички клинични форми на епилепсия и гърчове при новородени, деца и възрасти, особено абсанси (petit mal), включително атипични абсанси; първични или вторично генерализирани тонично-клонични припадъци (grand mal), тонични или клонични припадъци, парциални (огнищни) пристъпи с проста или комплексна симптоматика; различни форми на миоклонични пристъпи, миоклонус и свързани абнормни движения.

Клонарекс е показан за лечение на паническо разстройсво със или без агорафобия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Делителната черта върху таблетките улеснява прилагането на по-ниски дневни дози в началните етапи на лечението.

Възрастни
Началната доза не трябва да надхвърля 1 mg/дневно. Поддържащата доза за възрасти обикновено е между 4 и 8 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Пациенти в старческа възраст
Пациентите в старческа възраст са особено чувствителни към ефектите на централните депресанти и при тях може да се появи объркване. Препоръчва се началната доза Клонарекс да не надхвърля 0,5 mg/дневно.

Това са общи дневни дози, които трябва да бъдат разделени на 3 или 4 приема през определени интервали в рамките на деня. При необходимост, по преценка на лекаря могат да се прилагат и по-високи дози, до максимум 20 mg дневно. Към поддържаща доза следва да се премине след около 2 до 4 седмици.

Педиатрична популация

Новородени и деца
За да се постигне оптимално дозиране, на децата следва да се дават таблетки от 0,5 mg.

Началната доза не трябва да надвишава 0,25 mg/дневно за новородени и малки деца (от 1 до 5 години) и 0,5 mg/дневно за по-големи деца. Поддържащата доза обикновено попада в следния диапазон:

Деца в училищна възраст (от 5 до 12 години)	3 до 6 mg
Малки деца (от 1 до 5 години)	1 до 3 mg
Новородени (от 0 до 1 години)	0,5 до 1 mg

При определени форми на епилепсия в детската възраст, някои пациенти не могат да бъдат повече адекватно контролирани с Клонарекс. Контролът може да бъде възстановен с повишаване на дозата или прекъсване на лечението с Клонарекс за 2-3 седмици. През периода на прекъсване на лечението пациентът трябва да бъде под наблюдение и при необходимост, да се приложи лечение с други лекарства.

<u>Начин на приложение</u>
Лечението трябва да започне с ниски дози. Дозата трябва да се повишава постепенно, докато се достигне подходящата за всеки пациент поддържаща доза.

Дозата прилаган Клонарекс трябва да бъде коригирана според индивидуалните нужди на всеки пациент и е в зависимост от индивидуалния отговор на провежданото лечение. Поддържащата доза следва да се определя от клиничния отговор и поносимостта.

Дневната доза следва да се раздели на 3 равни дози. Ако дозите не са разделени поравно, най-голямата доза следва да се прилага вечер преди лягане. След като се премине към поддържащо лечение, дневната доза трябва да се прилага еднократно вечер.

Едновременното прилагане на повече от едно антиепилептично лекарство е честа практика при лечение на епилепсия, която може да се прилага и при Клонарекс. Може да се наложи корекция на дозата на всеки от лекарствените продукти за постигане на оптимален ефект. Ако при пациенти, лекувани с клоназепам, се развие епилептичен статус, може да се премине към парентерална (интравенозна) форма на клоназепам за контрол на състоянието. Преди да се добави клоназепам към провеждана антиконвулсивна схема на лечение, следва да се вземе предвид, че едновременното прилагане на няколко антиконвулсанти може да увеличи честотата на нежеланите лекарствени реакции.

4.3 Противопоказания

Клонарекс е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някое от помощните вещества на лекарството, изброени в точка 6.1, при пациенти с тежка дихателна недостатъчност, сънна апнея, тежка чернодробна недостатъчност.

Клонарекс не трябва да се използва при пациенти в кома или при пациенти, за които се знае, че злоупотребяват с лекарства, наркотици или алкохол.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на лечението с клоназепам може да се наблюдава известна загуба на ефект.

Чернодробно увреждане
Бензодиазепините могат да допринесат за ускорено развитие на чернодробна енцефалопатия при тежко чернодробно увреждане. Необходимо е специално внимание, когато Клонарекс се прилага при пациенти с леко да умерено тежко чернодробно увреждане.

ЦНС, психоза и депресия
Клонарекс трябва да се използва с особено внимание при пациенти с атаксия.

Бензодиазепините не се препоръчват за начално лечение на психични заболявания.

Пациенти с анамнеза за депресия и/или опити за самоубийство трябва да са под строго наблюдение.

Миастения гравис
Както при всяко вещество с потискащи ЦНС и/или мускулно-релаксиращи свойства, е необходимо особено внимание при приложение на Клонарекс при пациенти с миастения гравис.

Едновременна употреба с алкохол/депресанти на ЦНС
Едновременната употреба на Клонарекс с алкохол или/и депресанти на ЦНС трябва да се избягва. Такава едновременна употреба може да засили клиничните ефекти на Клонарекс, което евентуално включва тежка седация, клинично значима респираторна и/или сърдечносъдова депресия (вж. точка 4.5).

Клонарекс трябва да се прилага изключително внимателно при пациенти с анамнестични данни за злоупотреба с алкохол или наркотици.

Психични и „парадоскални" реакции
Известни са парадоскални реакции като безпокойство, възбуда, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции при употреба на бензодиазепини. Ако настъпят такива реакции, употребата на лекарството трябва да се преустанови. Парадоксални реакции е по-вероятно да се появят при деца и хора в старческа възраст.

Амнезия
При употреба на бензодиазепини в терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава при по-високи дози.

Респираторни нарушения
Дозировката на Клонарекс трябва да се адаптира внимателно спрямо индивидуалните нужди при пациенти с предшестващо заболяване на дихателната система.

Епилепсия
Дозировката на Клонарекс трябва да се адаптира внимателно спрямо индивидуалните нужди при пациенти, подложение на лечение с други централно действащи лекарства или антиконвулсанти (антиепилептични средства).

Както и при другите антиепилептични лекарствени продукти, лечението с Клонарекс, макар и краткотрайно, не трябва да бъде внезапно прекъсвано, като е необходимо постепенно намаляване на дозата до спиране, с оглед на риска от внезапен епилептичен статус. Тази предпазна мярка е необходимо да се предприема и при спиране на друг вид лечение, докато пациентът все още приема Клонарекс.

Порфирия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Клонарекс трябва да се прилага внимателно при пациенти с порфирия, тъй като може да има порфирогенен ефект.

Лекарствена злоупотреба и зависимост
Употребата на бензодиазепини може да доведе до развитие на физическа и психическа зависимост от тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8). По-специално, продължителното лечение или употребата на високи дози може да доведе до обратими нарушения, напр. дизартрия, нарушена координация на движенията и нарушение на походката (атаксия), нистагъм и нарушение на зрението (диплопия). Освен това, рискът от антероградна амнезия, която може да възникне при употребата на бензодиазепини в терапевтични дози, се увеличава при по-високите дози. Ефектите на амнезия може да са свързани с неадекватно поведение. При някои форми на епилепсия е възможно увеличение на честотата на гърчове (вж. точка 4.8) по време на продължително лечение. Рискът от зависимост нараства с дозата и продължителността на лечението. Той е също по-голям и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или наркотици.

След като веднъж се развие физическа зависимост, внезапното прекратяване на лечението ще се съпровожда със симптоми на отнемане. По време на продължително лечение симптоми на отнемане може да се развият след дълъг период на употреба, особено при високи дози или ако дневната доза се намали бързо или лечението внезапно се преустанови. Симптомите включват: тремор, изпотяване, възбуда, нарушения на съня и тревожност, главоболие, мускулна болка, изключителна тревожност, напрежение, безпокойство, объркване, раздразнителност и епилептични гърчове, които може да са свързани с основното заболяване. В тежки случаи може да възникнат следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт или халюцинации. Тъй като рискът от симптоми на отнемане е по-голям след внезапно преустановяване на лечението, внезапното прекъсване на лекарството трябва да се избягва и лечението (дори и само с кратка продължителност) трябва да се прекратява чрез постепенно намаляване на дневната доза. Рискът от симптоми на отнемане се увеличава, когато бензодиазепините се използват заедно с дневни седативи (кръстосана толерантност).

<u>Старческа възраст</u>
Фармакологичните ефекти на бензодиазепините са по-изразени при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади възрастни, дори при едни и същи плазмени концентрации, вероятно поради свързани с възрастта промени във взаимодействията лекарство-рецептор, пострецепторни механизми и органна функция.

<u>Педиатрична популация</u>
При кърмачета и малки деца Клонарекс може да причини увеличена секреция на слюнка и бронхиален секрет. Поради това, трябва да се обърне специално внимание за поддържане на проходимостта на дихателните пътища.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клонарекс може да се прилага едновременно с едно или повече антиепилептични лекарства. Вероятността за фармакокинетични взаимодействия с тези лекарства е малка. Въпреки това, добавянето на още едно лекарство към схемата на лечение на пациента трябва да включва внимателна оценка на повлияването от лечение, защото е по-вероятно да настъпят нежелани реакции, като седация и апатия. В такива случаи дозата на всеки от лекарствените продукти трябва да бъде коригирана за постигане на оптимален ефект.

Фармакокинетични лекарствени взаимодействия

Антиепилептични лекарства фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, ламотрижин и в по-малка степен валпроат, могат да повишат клиърънса на клоназепам, като по този начин намаляват плазмените му концентрации с до 38% по време на комбинираното лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Клоназепам има потенциал да влияе върху концентрациите на фенитоин. Поради двупосочното естество на взаимодействието клоназепа-фенитоин, нивата на фенитоин остават непроменени, повишени или понижени при едновременно приложение с Клонарекс, в зависимост от приложението и особеностите на пациента.

Клоназепам сам по себе си не индуцира ензимите, участващи в собствения му метаболизъм. Ензимите, участващи в метаболизма на клоназепам, не са ясно идентифицирани, но включват CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 (напр. флуконазол) могат да нарушат метаболизма на клоназепам и да доведат до повишение концентрации и ефекти.

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

Фармакодинамични лекарствени взаимодействия
Комбинирането на клоназепам с валпроева киселина може понякога да предизвика епилептичен статус petit mal (малки припадъци).

Може да се наблюдават и засилени нежелани реакции, като сеация и кардиореспираторна депресия, когато клоназепам се прилага едновременно с депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

При комбинирана терапия с лекарства с централно действие, дозата на всяко лекарство трябва да се коригира, за да се постигне оптимален ефект.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Предклиничните проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност и показаните резулати не изключват възможността клоназепам да предизвиква появата на вродени малформации.. Епидемиологичните оценки показват, че има данни, според които може да се приеме, че антиконвулсивните средства действат тератогеннно. В същото време публикуваните епидемиологични данни не дават възможност да се прецени кои лекарства или комбинации от лекарства причиняват дефекти в новороденото. Възможно е и други фактори, напр. генетични, или самото епилептично състояние, да играят по-съществена роля от медикаментозното лечение за формирането на дефекти при раждането. При тези обстоятелства лекарственият продукт трябва да бъде използван при бременни жени само ако евентуалната полза за майката превишава риска за плода.

По време на бременност клоназепам може да се прилага само при категорични показания. Приложението на високи дози в последните три месеца от бременността или по време на раждане може да предизвика нарушения в сърдечния ритъм на неродено дете или хипотермия, хипотония, лека форма на потискане на дишането и незадоволително хранене на новороденото. Трябва да се има предвид, че самата бременност; а и рязкото прекъсване на лечението, могат да причинят обостряне на епилепсията.

Има единични случаи на симтпоми на отнемане при новородени след употреба на бензодиазепини.

Кърмене
Въпреки че само малки количества клоназепам преминава в кърмата в, жените, които провеждат лечение с това лекарство, не трябва да кърмят. Ако съществуват категорични показания за приложението на Клонарекс, кърменето трябва да се преустанови.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори ако се приема според указанията, клоназепам може да забави реакциите до такава степен, че да повлияе на способността за шофиране или работа с машини. Този ефект се усилва при употреба на алкохол.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Ето защо шофирането, работата с машини и други опасни дейности трябва като цяло да се избягват, особено в първите няколко дни след започване на лечението. Решението трябва да бъде взето от лекуващия лекар и да се основава на индивидуалното повлияване на пациента от лечението и използваната дозировка.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 1 по-долу са представени данни от 3 плацеба-контролирани клинични изпитванията, включващи 477 пациенти на активно лечение. Включени са нежелани реакции, възникващи с честота ≥5% от пациентите в поне една от групите на активно лечение.

Таблица 1 Нежелани реакции, настъпващи при ≥5% от пациентите с паническо разстройство в най-малко една от групите на активно лечение

Нежелана реакция	Плацебо (%) (n = 294)	1 до <2 mg/дневно (%) (n = 129)	2 до <3 mg/дневно (%) (n = 113)	>3 mg/дневно (%) (n = 235)
Сънливост	15,6	42,9	58,4	54,9
Главоболие	24,8	13,2	15,9	21,3
Инфекция на горните дихателни пътища	9,5	11,6	12,4	11,9
Умора	5,8	10,1	8,8	9,8
Грип	7,1	4,7	7,1	9,4
Депресия	2,7	10,1	8,8	9,4
Световъртеж	5,4	5,4	12,4	8,9
Раздразнителност	2,7	7,8	5,3	8,5
Безсъние	5,1	3,9	8,8	8,1
Атаксия	0,3	0,8	4,4	8,1
Загуба на равновесие	0,7	0,8	4,4	7,2
Гадене	5,8	10,1	9,7	6,8
Нарушена координация	0,3	3,1	4,4	6,0
Замаяност	1,0	1,6	6,2	4,7
Синузит	3,7	3,1	8,0	4,3
Нарушена концентрация	0,3	2,3	5,3	3,8

В таблица 2 са изброени нежелани лекарствени реакции при всички показания, съобщени в условията на постмаркетингова употреба.

Таблица 2 Нежелани реакции от постмаркетингова употреба

Системно – органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на имунната система	Алергични реакции; Анафилаксия	Неизвестна
*Психични нарушения**	Емоционални разстройства и промени в настроението; Обърканост, дезориентация Депресия*; Парадоксални реакции*: безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, нервност, враждебност, тревожност, нарушения на съня, заблуда, гняв, кошмари, патологични	Неизвестна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	сънища, халюцинации, психози, хиперактивност, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции; Промени в либидото; Зависимост и симптоми на отнемане	
*Нарушения на нервната система**	Нарушена концентрация*; Сънливост*; Забавени реакции*; Мускулна хипотония*; Замаяност*; Атаксия*; Главоболия; Дизартрия*; Намалена координация на движенията*; Антероградна амнезия*; Амнезия* Увеличена честота на пристъпите*; нистагъм	Неизвестна
Нарушения на очите	Нарушения на зрението (диплопия)*	Неизвестна
Нарушения на ендокринната система	Непълe преждевременен пубертет**	Неизвестна
Сърдечни нарушения	Сърдечна недостатъчност; Сърдечен арест	Неизвестна
*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения**	Респираторна депресия*; Хиперсаливация**; Повишена бронхиална секреция**	Неизвестна
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; Епигастрален дискомфорт	Неизвестна
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария; Сърбеж; Обрив; Преходна алоопеция; Промени в пигментацията	Неизвестна
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан	Мускулна слабост*	Неизвестна
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Инконтиненция на урина	Неизвестна
Нарушения навъзпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Неизвестна
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора*	Неизвестна
Изследвания	Намален брой тромбоците	Неизвестна
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падания*; Фарктури*	Неизвестна

*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу

** Вижте „Педиатрична полулация“ по-долу

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Описание на избрани нежелани реакции

Психични нарушения
При пациенти, лекувани с Клонарекс, може да се появи депресия, но тя може да е свързана и с основното заболяване.
Парадоксални реакции е по-вероятно да се появят при деца и хора в старческа възраст. Ако настъпят парадоксални реакции, употребата на Клонарекс трябва да се преустанови.

Нарушения на нервната система
Може да се наблюдават: нарушена концентрация, сънливост, забавени реакции, мускулна хипотония, замаяност, атаксия. Тези нежелани реакции възникват сравнително често, обикновено са преходни и изчезват спонтанно в хода на лечението, или при намаляване на дозата в началото на лечението.
Може да настъпят обратими нарушения като дизартрия, намалена координация на движенията, атаксия и нистагъм, особено при продължително лечение ил високи дози. При употреба на бензодиазепини в терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава с повишаване на дозата. Амнестичните ефекти може да са свързани с неадекватно поведение.

При някои форми на епилепсия е възможно да се повиши честотата на пристъпите при продължително лечение.

Нарушения на очите
Може да възникнат обратими нарушения на зрението (диплодия), особено при продължително лечение или високи дози.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Може да възникне потискане на дишането, особено при интравенозно приложение на клоназепам. Тази нежелана реакция може да бъде утежнена от съществуваща обструкция на дихателните пътища, мозъчно увреждане, или при приложение на други лекарства, които потискат дишането. По правило, тази реакция може да бъде избегната чрез внимателно коригиране на дозата в зависимост от индивидуалните особености.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан
Мускулна слабост като нежелана реакция се наблюдава сравнително често, обикновено е преходна и изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Може да бъде частично предотвратена чрез постепенното повишаване на дозата в началото на лечението.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение
Умора като нежелана реакция се наблюдава сравнително често, обикновено е преходна и изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Може да бъде частично предотвратена чрез постепенното повишаване на дозата в началото на лечението.

Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции
Има съобщения за падания и фрактури при лица, които приемат бензодиазепини. Рискът се повишава при едновременна употреба със седативи, включително алкохолни напитки, както и при хора в старческа възраст).

Педиатрична популация
Има съобщения за изолирани случаи на обратимо преждевременно развитие на вторични полови белези при деца (непълен преждевременен пубертет).
При кърмачета и малки деца могат да възникнат повишена саливация или бронхиална секреция. Поради това, трябва да се обърне специално внимание на поддържането на проходимостта на дихателните пътища.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми
Бензодиазепините обикновено предизвикват сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм. Предозирането на Клонарекс рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, кардио-респираторна депресия и кома. Ако възникне кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да бъде по-протрахирана и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. При пациенти с повишени плазмени концентрации може да се наблюдава повишена честота на гърчове. Потискащите ефекти на бензодиазепините върху дишането са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

Лечение
Проследяват се жизнените признаци на пациента и се предприемат поддържащи мерки според с клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да се нуждаят от симптоматично лечение на кардио-респираторните ефекти или ефектите върху централната нервна система.

По-нататъшната абсорбция трябва да се предотврати по подходящ начин, напр. лечение с активен въглен до 1-2 часа. Ако се използва активен въглен, абсолютно задължителна е защитата на дихателните пътища при сънливи пациенти. В случай на смесено отравяне може да се има предвид стомашна промивка, но не като рутинна мярка.

Ако депресията на ЦНС е тежка, трябва да се има предвид употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист. Той трябва да се прилага само в условията на стриктно наблюдение. Има кратък полуживот (около час), поради това пациентите, на които е приложен флумазенил, трябва да се проследяват след отзвучаване на неговите ефекти. Флумазенил трябва да се прилага изключително предпазливо при едновременното приложение на лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. трициклични антидепресанти). За допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство, моля отнесете се към кратките характеристики на продуктите, съдържащи флумазенил.

Внимание
Приложението на флумазенил не е показан при пациенти с епилепсия, които са лекувани с бензодиазепини. Антагонизирането на бензодиазепиновия ефект може да провокира гърчове при пациенти с епилепсия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бензодиазепинови производни, АТС код: N03AE01

Клоназепам демонстрира фармакологични свойства, характерни за бензодиазепините и включват антиконвулсивно, седативно, миорелаксиращо и анксиолитично действие.
Централното действие на бензодиазепините се медиира чрез усилване на GABA-ергичната невротрансмисия в инхибиторните синапси. В присъствието на бензодиазепини афинитетът на GABA рецептора за невротрансмитера се усилва чрез положителна алостерична модулация, което води до

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

засилено действие на освободената GABA върху постсинаптичния трансмембранен поток на хлорни йони.

Има данни от проучвания с животни, които показват ефект на клоназепам върху серотонина. Данните при животни и електроенцефалографските изследвания при хора показват, че клоназепам потиска много от видовете пароксизмална активност, включително пиковете и вълните при абсанси (petit mal), бавни пик-вълна, пикове с темпорална и друга локализация, както и неправилните пикове и вълни.

Генерализираните промени в ЕЕГ се потискат от клоназепам по-добре в сравнение с огнищните аномалии. Според резултатите от тези проучвания, клоназепам има благоприятен ефект при генерализирана и огнищна епилепсия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След перорално приложение клоназепам се абсорбира напълно и бързо. Максимална плазмена концентрация на клоназепам при повечето случаи се достига един до четири часа след перорален прием. Абсорбционният полуживот е приблизително 25 минути. Абсолютната бионаличност е около 90% с големи разлики между индивидите.

Плазмените концентрации на клоназепам в стационарно състояние при схема на прилагане веднъж дневно са 3 пъти по-високи от тези след единична перорална доза. Прогнозираните съотношения на кумулиране за схемите на прилагане два пъти и три пъти дневно са съответно 5 и 7. След многократни перорални дози от 2 mg три пъти дневно стационарните плазмени концентрации на клоназепам преди дозата са средно 55 ng/ml. Съотношението плазмена концентрация-доза на клоназепам е линейно. Таргетните антиконвулсивни плазмени концентрации на клоназепам варират от 20 до 70 ng/ml. Тежки токсиични ефекти, включително повишена честота на гърчове, се развиват при повечето пациента със стационарни плазмени концентрации над 100 ng/ml. При пациенти с паническо разстройство ефективните концентрации на клоназепам за намаляване на честотата на паническите атаки са около 20 ng/ml.

Разпределение
Клоназепам се разпределя много бързо в различните органи и тъкани, с преимущество в мозъчните структури.
Полуживотът на разпределение е приблизително 0,5-1 час. Обемът на разпределение е 3 l/kg. Свързването с плазмените протеини е 72-86%.

Биотрансформация
Клоназепам се метаболизира екстензивно чрез редукция на 7-амино-клоназепам и чрез N-ацетилиране до 7-ацетамидо-клоназепам. Наблюдава се и хидроксилиране при С-3 позиция. Чернодробният цитохром Р-450 3А4 е свързан с нитроредукцията на клоназепам до фармакологично неактивни или слабо активни метаболити.

Метаболитите се откриват в урината под формата на свободни или конюгирани (глюкуронидни и сулфатни) съединения.

Елиминиране
Средният елиминационен полуживот е 30- 40 часа и не зависи от дозата. Клирънсът е приблизително 55 ml/min, независимо от пола, но нормализираните спрямо теглото стойност намаляват с увеличаване на телесното тегло.
50-70% от дозата се екскретира в урината и 10-30% в изпражненията като метаболити. Екскрецията на непроменен клоназепам в урината обикновено е по-малко от 2% от приложената доза.

Фармакокинетика при специални клинични популации

Бъбречно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Бъбречното увреждане не повлиява фармакокинетиката на клоназепам. Въз основа на фармакокинетичните критерии не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане
Свързването на клоназепам с плазмените протеини при пациенти с цироза е значително по-различно от това при здрави доброволци. Въпреки че влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на клоназепам не е допълнително изследвано, опитът с друг структурно близък нитробензодиазепин (нитразепам) показва, че клирънсът на несвързания клоназепам може да бъде намален при чернодробна цироза.

Пациенти в старческа възраст
Фармакокинетиката на клоназепам в старческа възраст не е изследвана.

Педиатрична популация
Като цяло, кинетиката на елиминиране при деца е подобна на тази при, наблюдавана при възрастни. След терапевтични дози при деца (0,03-0,11 mg/kg) серумните концентрации са в същия диапазон (13-72 ng/ml) като ефективните концентрации при възрастни.

При новородени дози от 0,10 mg/kg водят до концентрация между 28-117 ng/ml в края на кратка инфузия, като 30 минути по-късно спадат на 18-60 ng/ml. Те са понесени без видими нежелани реакции. Стойностите на клирънса при новородени зависят от постналталната възраст. Стойностите на елиминационния полуживот при новородени са в същата величина както при възрастни.

При деца стойностите на клирънса са от порядъка на 0,42 ± 0,32 ml/min/kg (възраст 2-18 години) и 0,88 ± 0,4 ml/min/kg (възраст 7-12 години). Тези стойности намаляват с увеличаване на телесното тегло. Кетогенната диета при деца не влияе на концентрациите на клоназепам.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност
Не са извършвани конвенционални проучвания за карциногенен потенциал с клоназепам. В едно 18-месечно проучване при плъхове, не са наблюдавани свързани с лечението-хистопаталогични промени в рамките на най-високата изследвана доза от 300 mg/kg/ден.

Мутагенност
Тестовете за генотоксичност при използване на бактериални системи *с in vitro* или с медиирана от гостоприемник метаболитна активация не са показали генотоксична активност на клоназепам.

Репродуктивна токсичност
Проучванията, оценяващи фертилитета и общата репродуктивна способност при плъхове показват понижаване на броя на бременностите и влошена преживяемост на поколението при дози от 10 и 100 mg/kg/ден.

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

В няколко проучвания при зайци, след дози до 20 mg/kg/ден, е наблюдавана ниска, не свързана с дозата честота на подобен тип малформации (цепка на небцето).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нишесте, прежелатинизирано
Целулоза, микрокристална
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Клонарекс 0,5 mg и 2 mg таблетки са опаковани в блистери Al/PVC/PVDC.
Всеки блистер съдържа 10 таблетки Клонарекс.
Картонената опаковка съдържа 3 блистера (30 таблетки).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рекс Фармасютикълс Лондон ЕООД
бул. „Симеоновско шосе" 110
кв. Градина, бл. 12, ет. 4, ап. 16
1700 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Клонарекс 0,5 mg таблетки Рег. № 20150042
Клонарекс 2 mg таблетки Рег. № 20150043

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

Дата на първо разрешаване - 17.02.2015
Дата на последно подновяване – 06.01.2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •