

Iktorivil®

 M R_xS F

Cheplapharm

Tablett 0,5 mg

(8 mm, beige, plana, på ena sidan enkel brytskåra, på andra sidan märkta 0,5)



Narkotikaklass: IV - Narkotika med medicinsk användning

Särskilt läkemedel

Antiepileptikum

Aktiv substans:

Klonazepam

ATC-kod:

N03AE01

Läkemedel från Cheplapharm omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Iktorivil® tablett 0,5 mg och 2 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-11-08.

Indikationer

Epilepsi, generaliserade anfall (petit mal, myoklon epilepsi, grand mal). Partiella anfall. Status epilepticus.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet, mot något hjälpämne eller mot bensodiazepiner.
- Allvarlig respiratorisk insufficiens.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Patienter som är i koma.
- Patienter som missbrukar läkemedel, droger eller alkohol.

Dosering

För att undvika biverkningar vid behandlingens insättande skall dygnsdosen ökas stegvis tills den för patienten nödvändiga underhållsdosen har uppnåtts.

För att erhålla en optimal anpassning av dosen är det lämpligt att ge Iktorivil orala droppar 2,5 mg/ml till spädbarn.

Dosering

Doseringen är individuell och anpassas till patientens ålder, den kliniska effekten och toleransen. Som initial dos rekommenderas för barn 0,05 mg/kg per dygn (dock maximalt 1 mg per dygn) och för vuxna 1 mg per dygn. Underhållsdosen bör uppnås inom 2-4 veckor. Dygnsdosen skall uppdelas på 3-4 doseringstillfällen.

Riktlinjer för underhållsdos:

Ålder	Dygnsdos i mg	Antal tabletter à 0,5 mg	Antal tabletter à 2 mg
<1 år	0,5-1	1-2	-

1-5 år	1,5-3	3-6	$\frac{3}{4}$ -1½
6-16 år	3-6	6-12	1½-3
Vuxna	4-8	8-16	2-4

Tabletterna kan delas för att underlätta doseringen (0,5 mg i två lika delar, 2 mg i två eller fyra lika delar). För att dela tabletten håll den med brytskåran uppåt och pressa nedåt.

Vid kombination av klonazepam med ett eller flera andra antiepileptika bör doseringen av varje medel anpassas individuellt. En initialt god anfallskontroll kan hos vissa patienter avta efter några månaders behandling med Iktorivil.

Äldre

Lägsta möjliga dos ska användas till äldre patienter och särskild försiktighet ska iakttas när dosen titreras (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Säkerhet och effekt av klonazepam hos patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. Med hänsyn till farmakokinetik (se avsnitt Farmakokinetik) krävs emellertid inte dosjustering hos dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska inte behandlas med klonazepam (se avsnitt Kontraindikationer).

Utsättning

Klonazepam bör inte utsättas abruptt utan seponering bör ske genom långsam dosreduktion för att inte provocera grand mal anfall. Utsättningssymtom är mycket variabla och kan vara från några få timmar upp till en vecka eller mer. I mindre allvarliga fall kan utsättningssymtomen inskränka sig till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, oro, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Dock kan utsättningssymtom såsom svettningar, muskel- och magspasmer samt förändrad medvetandegrad förekomma. I sällsynta fall kan delirium och konvulsioner förekomma.

Vid uppträdande av utsättningssymtom är en noggrann medicinsk kontroll och stöd till patienten nödvändiga.

Varningar och försiktighet

Effekten av klonazepam kan minska vid kontinuerlig behandling.

Nedsatt leverfunktion

Benzodiazepiner kan bidra till att utlösa episoder med hepatisk encefalopati hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Särskild försiktighet måste iakttas när Iktorivil administreras till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Kontraindikationer).

CNS

Iktorivil får endast användas med stor försiktighet hos patienter med spinal eller cerebral ataxi.

Myasthenia gravis

Försiktighet bör iakttas när Iktorivil administreras till patienter med myasthenia gravis på grund av risken för additiv effekt på muskelsvaghet och andningsdepression.

Suicidtankar, självmordsbeteende och depression

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för klonazepam.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Patienter med depression och/eller självmordsförsök i anamnesen bör övervakas noga.

Samtidigt intag av alkohol/läkemedel som verkar på det centrala nervsystemet

Samtidigt intag av klonazepam tillsammans med alkohol och/eller andra substanser som verkar på centrala nervsystemet bör undvikas. Sådan användning kan leda till djup sedering med respiratorisk och/eller kardiovaskulär depression liksom koma (se även avsnitt Interaktioner och Överdoserings).

Alkohol- eller drogberoende i anamnesen

Iktorivil bör användas med största försiktighet hos patienter som har alkohol- eller drogberoende i anamnesen samt vid akut förgiftning med alkohol eller droger.

Psykiatriska och "paradoxala" reaktioner

Vid behandling med bensodiazepiner har rapporter inkommit om paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, ångest, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar (se avsnitt Biverkningar). Paradoxala reaktioner kan utgöra en klasseffekt för bensodiazepiner. Om detta inträffar vid behandling med Iktorivil ska gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se även avsnitt *Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen*). Paradoxala reaktioner förekommer oftare hos barn och äldre.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid användning av bensodiazepiner vid terapeutiska doser och risken ökar med högre doser.

Sömnapné

Bensodiazepiner rekommenderas inte för användning hos patienter med sömnapné på grund av risken för additiva effekter på andningsdepression. Sömnapné verkar vara vanligare hos patienter med epilepsi och sambandet mellan sömnapné, förekomst av kramper och postictal hypoxi måste övervägas med hänsyn till bensodiazepininducerad sedering och andningsdepression. Därför bör Iktorivil användas hos patienter med epilepsi och sömnapné endast då den förväntade nyttan överskrider den potentiella risken.

Sjukdomar i luftvägarna

Hos patienter med sjukdomar i luftvägarna (t ex kronisk obstruktiv pulmonell sjukdom), måste Iktorivil-dosen noggrant anpassas till patientens individuella behov. Effekten på luftvägarna kan förvärras om patienten redan har respiratorisk obstruktion, hjärnskada eller har tagit andra läkemedel som nedsätter andningen. Denna effekt kan vanligtvis undvikas genom noggrann anpassning av dosen till patientens individuella behov.

Epilepsi

Hos patienter som behandlas med klonazepam eller andra centralt verkande läkemedel eller antiepileptika, måste Iktorivildosen anpassas till hur patienten svarar på behandlingen (se även avsnitt Interaktioner).

Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen

Behandling med antiepileptika, inklusive Iktorivil, ska inte avbrytas abrupt hos patienter med epilepsi då det kan framkalla status epileptikus. När läkaren bedömer att dosen behöver sänkas eller avslutas bör det ske gradvis. Kombination med andra antiepileptika är indicerat i dessa fall.

Påverkan på reaktionsförmågan

Liksom alla läkemedel av denna typ kan Iktorivil, beroende på dos, hur det administreras och individuell känslighet, förändra patientens reaktionsförmåga (t ex förmågan att köra bil eller beteende i trafiken) (se avsnitt Trafik).

Även om sjukdomen är tillräckligt kontrollerad med Iktorivil ska man komma ihåg att vid eventuell ökning av dosen eller förändring av tidpunkten när dosen ska tas, kan patientens reaktionsförmåga förändras, beroende på individuell känslighet.

Spädbarn

Klonazepam kan orsaka hypersalivation eller bronkiell hypersekretion, vilket särskilt bör beaktas vid behandling av spädbarn och småbarn. Därför är det viktigt att säkerställa att luftvägarna hålls öppna.

Äldre

Bensodiazepiner kan ha en större farmakologisk effekt hos äldre. Detta kan leda till förstärkta muskelrelaxerande effekter (vilket kan leda till fall och frakturer), förstärkta kardiorespiratoriska effekter och allvarligare kognitiv försämring och sederings.

Missbruk och beroende

Fysiskt och psykiskt beroende kan förekomma under behandling med bensodiazepiner. Risken är mer uttalad hos patienter under långtidsbehandling eller vid höga doser, speciellt hos predisponerade patienter med tidigare alkoholism, drogmissbruk, personlighetsstörning eller annan allvarlig psykisk störning i anamnesen. Det kan leda till reversibla sjukdomar såsom dysartri, okoordinerade rörelser och gångstörningar (ataxi), nystagmus och diplopi. Risken för anterograd amnesi, som kan förekomma när bensodiazepiner används i terapeutiska doser, ökar vid högre doser. Amnesin kan vara förenad med beteendeavvikelser. Vid vissa former av epilepsi kan en ökad frekvens av anfall ses vid långtidsbehandling (se avsnitt Biverkningar). Fall av missbruk har rapporterats. Missbruk är vanligare hos personer som missbrukar flera droger.

Då fysiskt beroende en gång har utvecklats kommer ett abrupt utsättande att åtföljas av abstinensbesvär. Vid långtidsbehandling

kan abstinensbesvären utvecklas efter en längre tids användning, särskilt med höga doser eller om den dagliga dosen minskas snabbt eller avbryts abrupt. Symtomen på abstinensbesvär innefattar tremor, svettningar, agitation, sömnstörningar och ångest, huvudvärk, diarré, muskelsmärtor, extrem ångest, spänningstillstånd, rastlöshet, humörförändringar, förvirring, irritabilitet och epileptiska anfall vilka kan förknippas med den underliggande sjukdomen. I grava fall kan följande symtom uppstå: störd verklighetsuppfattning, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud eller fysisk beröring och hallucinationer. Då risken för abstinenssymtom är större om behandlingen avbryts abrupt ska läkemedlet sättas ut gradvis genom att minska den dagliga dosen. Det gäller även vid korttidsbehandling. Risken för abstinensbesvär ökar om bensodiazepiner används tillsammans med lugnande medel som tas under dagtid (korstolerans).

Porfyri

Klonazepam kan utlösa porfyriattacker och måste därför användas med försiktighet hos patienter med porfyri.

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Iktorivil kan administreras samtidigt med ett eller flera antiepileptika. Att lägga till ett extra läkemedel till patientens behandlingsregim bör dock inkludera en noggrann utvärdering av hur patienten svarar på behandlingen då det är mer sannolikt att

biverkningar såsom sedering och apati uppstår. I sådana fall måste dosen av varje läkemedel anpassas för att uppnå optimal effekt.

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

De antiepileptiska läkemedlen fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin och i mindre utsträckning även valproinsyra kan öka clearance av klonazepam och ger därmed lägre plasmakoncentrationer av klonazepam vid kombinationsbehandling.

In vitro data indikerar att CYP3A4 katalyserar klonazepams metabolism men graden av CYP3A4 bidrag till klonazepams elimination har inte kvantifierats *in vivo*. Försiktighet rekommenderas vid in- och utsättning och under behandling med läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP3A4 då en dosjustering kan krävas. Sådana läkemedel inkluderar vissa naturläkemedel, t.ex. Johannesört. Klonazepam inducerar inte självt de enzymer som ansvarar för dess metabolism.

De selektiva serotoninupptagshämmarna sertralin och fluoxetin samt antiepileptikumet felbamat påverkar inte signifikant klonazepams farmakokinetik vid samtidig administrering.

Samtidig behandling med Iktorivil och fenytoin kan ändra plasmakoncentrationerna av fenytoin (vanligtvis ökning). På grund av klonazepam-fenytoin interaktionens dubbelriktade natur har fenytoinnivåerna visat sig vara antingen oförändrade, ökade eller minskade vid samtidig administrering med Iktorivil beroende på dos och patientfaktorer.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Kombinationen klonazepam och valproinsyra har i några fall framkallat status epilepticus.

Ökad effekt på sedering, andning och hemodynamik kan bli följden när klonazepam ges samtidigt som andra centralt verkande medel inklusive alkohol.

Alkohol bör undvikas hos patienter som får klonazepam (se avsnitt Varningar och försiktighet och Överdoserings).

Vid kombinationsbehandling med centralverkande läkemedel bör doseringen av varje läkemedel justeras för att erhålla optimal effekt.

Graviditet

Resultat från prekliniska studier kan inte utesluta att klonazepam kan ge medfödda missbildningar. Från epidemiologiska utvärderingar finns belägg för att antiepileptika är teratogena. Från publicerade epidemiologiska rapporter är det dock svårt att fastställa vilket läkemedel, eller kombination av läkemedel, som orsakar missbildningarna hos det nyfödda barnet. Möjligheten finns också att andra faktorer, t ex genetiska faktorer eller själva epilepsisjukdomen, är en viktigare orsak till missbildningarna än läkemedelsbehandlingen. Under graviditet bör läkemedlet endast ges om de potentiella fördelarna för modern överväger riskerna för fostret.

Under graviditet får Iktorivil endast ges på strikt indikation. Klonazepam passerar placenta och går över till fostret och kan efter kontinuerlig tillförsel under längre tid av graviditeten, efter tillförsel av höga doser i sista trimestern eller under förlossningen

ge upphov till oregelbunden hjärtrytm hos det ofödda barnet. Hos det nyfödda barnet kan det ge upphov till hypotoni, påverkan av andningsfunktionen, hypotermi och försämrade aptit. I enstaka fall har också abstinenssymtom hos barnet rapporterats. Man ska ha i åtanke att både graviditeten i sig och abrupt utsättande av läkemedlet kan orsaka exacerbation av epilepsi.

Amning

Klonazepam passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Mödrar som behandlas med Iktorivil ska inte amma. Om Iktorivil är indicerat ska amningen avbrytas.

Trafik

Iktorivil kan, även vid rekommenderade doser, försämra reaktionsförmågan, vilket man bör beakta vid tillfällen då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning och precisionsbetonat arbete. Denna effekt förvärras genom konsumtion av alkohol.

Att köra bil, hantera maskiner och utföra andra farliga aktiviteter bör därför undvikas helt, eller åtminstone under de första dagarna av behandlingen. Det är upp till läkaren att besluta vad som är bäst för patienten och beslutet ska baseras på hur patienten svarar på behandlingen och vilken dos som ges (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Efter marknadsintroduktionen

Immunsystemet: Allergiska reaktioner och i mycket sällsynta fall anafylaxi.

Psykiska störningar: Emotionella störningar och humörstörningar, förvirring, desorientering, hyperaktivitet.

Depression kan uppkomma hos patienter som behandlas med lictorivil, men det kan också associeras till den underliggande sjukdomen.

Följande paradoxala reaktioner har observerats: Rastlöshet, irritabilitet, aggressivitet, agitation, nervositet, fientlighet, oro, sömnstörningar, vanföreställningar, ilska, mardrömmar och onormala drömmar, hallucinationer, psykoser, hyperaktivitet, olämpligt beteende och andra beteendebiverkningar. Om detta inträffar under behandling med lictorivil ska gradvis utsättning av behandlingen övervägas (se även *Avbrytande av behandling eller sänkning av dosen* i avsnitt Varningar och försiktighet). Paradoxala reaktioner förekommer oftare hos barn och hos äldre.

I sällsynta fall kan förändrad libido förekomma.

Beroende och abstinenssymtom (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Centrala och perifera nervsystemet: Koncentrationssvårigheter, somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, muskelhypotoni, yrsel, ataxi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Huvudvärk har observerats i sällsynta fall.

Provokation av krampanfall har observerats i mycket sällsynta fall.

Reversibla symtom såsom dysartri, koordinationsstörningar och gångstörningar (ataxi) samt nystagmus (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Anterograd amnesi och amnesi, som kan förknippas med olämpligt uppförande (se avsnitt Varningar och försiktighet).

En ökad frekvens av anfall vid vissa former av epilepsi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ögon: Reversibla synförändringar (diplopi) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vanligt förekommande är nystagmus.

Hjärtat: Hjärtsvikt inklusive hjärtstillestånd.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum: Andningsdepression (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Magtarmkanalen: Illamående och magbesvär har rapporterats i sällsynta fall.

Hud och subkutan vävnad: Urtikaria, klåda, utslag, övergående håravfall och pigmentförändringar kan uppkomma i sällsynta fall.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: Muskelsvaghet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Njurar och urinvägar: I sällsynta fall kan urininkontinens förekomma.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel: I sällsynta fall kan erektil dysfunktion uppkomma.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället: Trötthet och slöhet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer: Det har förekommit rapporter på fall och frakturer hos patienter som använder bensodiazepiner. Risken ökar hos de som samtidigt tar andra sederande medel (inklusive alkoholhaltiga drycker) och hos äldre.

Undersökningar: I sällsynta fall kan trombocytopeni uppkomma.

Trötthet, somnolens, muskelhypotoni, yrsel, ataxi och koordinationsstörningar är i allmänhet övergående och försvinner vid fortsatt behandling. De uppträder särskilt vid behandlingens insättande och kan undvikas om preparatet insätts med långsamt ökande dos. Vid högdos- eller långtidsbehandling kan dysartri, ataxi eller synstörningar i form av dubbelseende förekomma. Andningsdepression kan förekomma, framför allt vid intravenös administrering och kan undvikas genom noggrann individuell justering av dosen. Provokation av grand mal anfall har iakttagits i några fall. Hos icke-epileptiker kan denna biverkan förväntas vara ovanlig.

Symtom i form av hyperaktivitet, aggressivitet, irritabilitet och förvirringstillstånd kan uppträda. Dessa symtom försvinner hos vissa patienter genom dosreduktion, medan de hos andra försvinner först vid utsättning (beträffande utsättning se avsnitt Dosering).

Pediatrisk population:

Endokrina systemet: Isolerade fall av reversibel utveckling av förtida sekundära könskaraktärer (ofullständig tidig pubertet). Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: Ökad produktion av saliv och bronkiellt sekret hos spädbarn och yngre barn (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom: Vanligtvis orsakar bensodiazepiner sömnhet, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdosis av klonazepam är sällan livshotande vid monoterapi av läkemedlet, men kan leda till areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i någon enstaka timme, men kan vara mer långvarig och cyklisk, särskilt hos äldre patienter. Ökad frekvens av epileptiska anfall kan förekomma hos patienter med plasmakoncentrationer som är över det terapeutiska intervallet. Bensodiazepinernas andningsdepressiva effekter är mer allvarliga hos patienter med respiratorisk sjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt lugnande medel, inklusive alkohol.

Behandling: Patienternas vitala funktioner bör följas och beroende på patientens kliniska status bör stödåtgärder sättas in. Patienter kan behöva symtomatisk behandling för effekter på hjärta och lunga eller centralnervösa effekter.

Ytterligare absorption bör förhindras med lämplig metod, t ex behandling med aktiverat kol inom 1-2 timmar. Om aktiverat kol används är skydd av luftvägarna nödvändigt för dåsiga patienter. Vid blandförgiftning bör ventrikeltömning övervägas, dock inte rutinmässigt.

Vid svår CNS-depression överväg användning av en bensodiazepinantagonist (flumazenil). Den ska endast administreras under noggrann övervakning. Flumazenil har en kort halveringstid (cirka 1 timme) och därför måste patienter som fått detta övervakas efter det att effekten av läkemedlet har avtagit. Bensodiazepinantagonister ska användas med extrem försiktighet vid närvaro av läkemedel som sänker kramptröskeln (t ex tricykliska antidepressiva). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information om korrekt användning.

Varning

Observera att bensodiazepinantagonisten (flumazenil), som reverserar de centralnervösa effekterna och som främst är inducerat vid allvarlig bensodiazepinförgiftning för att undvika intubation och respiratorvård, är olämpligt att ge till epileptiker

som behandlats med bensodiazepiner. Antagonism av bensodiazepineffekten hos dessa patienter kan framkalla krampanfall.

Farmakodynamik

Klonazepam är ett bensodiazepinderivat.

Bensodiazepiners centrala verkningsmekanism sker via förstärkning av GABA-medierad inhibition. Vid närvaro av bensodiazepiner ökar affiniteten hos GABA-receptorn för GABA och detta resulterar i en ökad effekt av frisatt GABA.

Pediatrisk population: Hos nyfödda tolererades doser om 0,1 mg/kg klonazepam som givits som kort infusion utan märkbara biverkningar.

Farmakokinetik

Absorption: Klonazepam absorberas snabbt och nästan fullständigt efter en peroral administrering av Iktorivil tablett. Maximala plasmakoncentrationer av klonazepam erhålls efter 1-4 timmar. Den absoluta tillgängligheten är i medeltal 90% med stora skillnader mellan individer. Iktorivil tablett är bioekvivalent med den orala lösningen beträffande omfattningen av klonazepams absorption, medan absorptionshastigheten är något långsammare för tabletterna.

Steady state uppnås efter 5-10 dygn. Plasmakoncentrationen av klonazepam vid steady state vid dosering en gång dagligen är trefaldigt högre än den vid en peroral enkeldos. Den beräknade kvoten för ackumulering för en dosering två gånger dagligen respektive tre gånger dagligen är 5 respektive 7. Efter flera

perorala doser à 2 mg tre gånger dagligen var plasmakoncentrationen före dos vid steady state i medeltal 55 ng/ml. Det är inte formellt visat att farmakokinetiken för klonazepam är linjär i förhållande till dosen. Det finns dock sparsamma data från spridda källor som tyder på att farmakokinetiken inte är påtagligt ickelinjär. Klonazepams terapeutiska intervall för den kramplösande effekten ligger mellan 20-70 ng/ml.

Efter en intramuskulär administrering erhålls maximala plasmakoncentrationer av klonazepam efter ca 3 timmar och biotillgängligheten är 93%. Varierande absorptionsmönster kan ibland ses efter i.m. administrering.

Distribution: Halveringstiden för distribution är ca 0,5 till 3,5 timmar. Distributionsvolymen är 3 l/kg. Plasmaproteinbindningen är 82-86%.

Elimination: Halveringstiden för elimination är i medeltal 30-40 timmar och är oberoende av dos. Clearance är nära 55 ml/min oberoende av kön. 50-70% av dosen utsöndras i urinen och 10-30% i feces som metaboliter. Vanligtvis utsöndras mindre än 2% av den givna dosen som oförändrat klonazepam i urinen.

Metabolism: Klonazepam metaboliseras praktiskt taget fullständigt till 7-amino-klonazepam och via N-acetylering till 7-acetamido-klonazepam. Hydroxylering vid C-3-positionen sker också. Hepatiskt cytokrom P450 3A4 är delaktig i nitroreduceringen av klonazepam till metaboliter med svag eller ingen farmakologisk aktivitet. Metaboliterna återfinns i urinen som både fria och konjugerade (glukuronider och sulfat) substanser.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion: Nedsatt njurfunktion påverkar sannolikt inte klonazepams farmakokinetik eftersom substansen huvudsakligen elimineras genom metabolism.

Nedsatt leverfunktion: Inverkan av nedsatt leverfunktion på klonazepams farmakokinetik har inte undersökts.

Plasmaproteinbindningsgraden av klonazepam hos patienter med cirros skiljer sig statistiskt signifikant från den hos friska personer (fri fraktion $17,1 \pm 1,0\%$ jämfört med $13,9 \pm 0,2\%$) men omfattningen av skillnaden har möjligen endast marginell klinisk betydelse.

Äldre patienter: Klonazepams farmakokinetik hos äldre patienter har inte fastställts.

Pediatrik population: Generellt liknar elimineringskinetiken hos barn den som observerats hos vuxna. Efter terapeutiska doser till barn (0,03-0,11 mg/kg) var serumkoncentrationerna inom samma intervall (13-72 ng/ml) som de effektiva koncentrationerna hos vuxna.

Hos nyfödda ledde doser om 0,10 mg/kg till koncentrationer mellan 28-117 ng/ml vid slutet av en kort infusion och minskade till 18-60 ng/ml 30 minuter senare. Hos nyfödda var clearance-värdena beroende av den postnatale åldern. Begränsade data indikerar att halveringstiden för elimination per kilo kroppsvikt hos prematura och fullgångna spädbarn (gestationsålder 28-42 veckor, postnatal ålder 0,5-44 dagar) är jämförbar med dem som rapporterats för vuxna.

Hos barn rapporterades clearancevärden på 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (ålder 2-18 år) och 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (ålder 7-12 år). Dessa värden minskade med ökande kroppsvikt. Ketogen diet hos barn påverkar inte koncentrationerna av klonazepam.

Prekliniska uppgifter

Klonazepam var reproduktionstoxiskt i råtta och kvarstående beteenderubbningar sågs hos avkomman. Inga teratogena effekter sågs i råtta eller mus. I kanin observerades en låg, förekomst av missbildningar (gomspalt, öppna ögonlock, sammanväxt sternebrae och defekter på armar och ben).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 0,5 mg resp. 2 mg klonazepam.

Hjälpämne med känd effekt:

En tablett Iktorivil 0,5 mg innehåller 40 mg laktosmonohydrat.

En tablett Iktorivil 2 mg innehåller 121,5 mg laktosanhydrat.

Förteckning över hjälpämnen

0,5 mg tabletter: Laktosmonohydrat 40 mg, majsstärkelse, pregelatiniserad potatisstärkelse, röd och gul järnoxid (E172), talk, magnesiumstearat.

2 mg tabletter: Laktosanhydrat 121,5 mg, pregelatiniserad stärkelse, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Klonazepam

Miljörisk: Användning av klonazepam har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Klonazepam är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Klonazepam har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

CAS number: 1622-61-3 [1]

Molecular weight: 315.7 [1]

Brand name: Iktorivil [1]

Physico-chemical properties

Aqueous solubility: <100 mg/l (20 °C) (method not specified) [1]

Dissociation constant, pK_a : $pK_a = 1.5$ [1], $pK_b = 10.5$ [1]

Melting point: 236.5–238.5 °C (method not specified) [1]

Vapour pressure: 9.76×10^{-9} Pa (25 °C) QSAR

Boiling point: ND

K_H : 8.6×10^{-13} atm·m³/mol QSAR

QSAR = QSAR-modelled (EPISuite, SPARC, ACD Solaris)

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\begin{aligned} \text{PEC } (\mu\text{g/L}) &= (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) \\ &= 1.5 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 3.8 \times 10^{-4} \mu\text{g/L} \end{aligned}$$

Where:

A Sold quantity = 2.50 kg/y (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA)

R Removal rate = 0 % Default [2]

P Population of Sweden = 10×10^6

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default [2]

D Factor for Dilution = 10 Default [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [4]

72 h ErC50 (growth rate) >240 mg/l loading rate (OECD 201)

72 h ErC50 (growth rate) >15.4 mg/l (solubility limit in algal medium, estimated) (OECD 201)

72 h NOEC = 2.46 mg/l loading rate (OECD 201)

(With respect to algal growth rate inhibition the following effects as compared to the untreated controls were observed at the respective loading rates: 240 mg/l (49%), 96 mg/l (46%), 38.4 mg/l (38%), 15.4 mg/l (34%) and 6.14 mg/l (16%). No significant effects were observed at 2.46 mg/l. Since no significant increase of toxicity occurred at concentrations >15.4 mg/l, this concentration can estimated to be the solubility limit in algal medium)

Water-flea (*Daphnia magna*): [5]

48 h EC₅₀ (immobilisation) = 30.3 mg/l mean measured

concentration (FDA Technical Assistance Document 4.08) (the nominal concentrations were 5.4, 9.1, 15.1, 25.2, 42.0 and 70.0 mg/l, The respective analytically determined mean measured

concentrations were 4.04, 7.08, 11.7, 19.1, 31.4 and 48.8 mg/l, respectively)

Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): [7]

96 h LC₅₀ >1000 mg/l (applied as an emulsion) (OECD 203)

96 h NOEC = 1000 mg/l (applied as an emulsion) (OECD 203)

Micro-organisms: [6]

NOEC (microbial growth) = 4.2 mg/l (FDA Technical Assistance Document 4.02)

(various pure cultures of bacteria, fungi, and cyanobacteria)

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (mg/l) = lowest EC₅₀/1000, where 1000 is the assessment factor used. An estimated solubility limit of 15400 µg/l in algal medium has been used for this calculation.

$PNEC = 15400 / 1000 = 15.4 \mu\text{g/l}$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.00038 µg/L

PNEC Predicted No Effect Concentration = 15.4 µg/L

Ratio PEC/PNEC = 0.000024

PEC/PNEC = 0.00038/15.4 = 0.000024 for Clonazepam which justifies the phrase 'Use of Clonazepam has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: ND

Inherent biodegradability: [7]

0% after 21 days of incubation BOD/ThOD (OECD 302 C)

Other degradation information: ND

Abiotic Degradation

Photodegradation: light sensitive [1]

Hydrolysis: ND

Clonazepam was not inherently biodegradable in a standard test. This justifies the phrase 'Clonazepam is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

$\log P_{OW}$ 2.53 QSAR

$\log D_{OW}$ 2.41 (25 °C, pH 7.4) (method not specified) [1]

K_{OC} 283 l/kg QSAR

BCF <20 QSAR

Clonazepam has low potential for bioaccumulation.

Excretion/metabolism

The elimination half-life of Clonazepam is between 20 and 60 hours (mean 30 hours). Within 4–10 days 50–70% of are excreted in the urine and 10–30% in the faeces, almost exclusively in the form of free or conjugated metabolites. Less than 0.5% appears as unchanged clonazepam in the urine. [3]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): Safety Data Sheet for Clonazepam, 31.01.2018;
https://www.roche.com/sustainability/what_we_do/for_communities_and_environment/environment/safety_data_sheetsrow.htm.
2. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm.
3. electronic Medicines Compendium (eMC). 2017.
<https://www.medicines.org.uk/emc/>.
4. BMG Engineering Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2007). Clonazepam: Fresh water growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus*. BMG study no. 1226-07.
5. Toxikon Environmental Sciences, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (1992). Clonazepam: Acute toxicity to the water flea *Daphnia magna* under static test conditions. Toxikon study no. J9108014b.
6. ABC Laboratories, Inc., on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (1992). Microbial inhibition with Clonazepam. ABC study no. 40067.
7. Roche internal ecotox report. 1981.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Vid maskinell dosdispensering är hållbarheten 6 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

0,5 mg: 8 mm, beige, plana, på ena sidan enkel brytskåra, på andra sidan märkta 0,5. Tabletten kan delas i två lika delar.

2 mg: 8 mm, vita, plana, på ena sidan krysskåra, på andra sidan märkta 2. Tabletten kan delas i två eller fyra lika delar.

Förpackningsinformation

Tablett 0,5 mg 8 mm, beige, plana, på ena sidan enkel brytskåra, på andra sidan märkta 0,5

150 styck burk, 100:78, F

Tablett 2 mg 8 mm, vita, plana, på ena sidan krysskåra, på andra sidan märkta 2

100 styck burk, 130:44, F