

1. LEGEMIDLETS NAVN

Iqtopam 1 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat (én ampulle) inneholder 1 mg klonazepam.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Vannfri etanol (158 mg/ml), benzylalkohol (31 mg/ml), propylenglykol (805 g/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

En fargeløs eller svakt gul-grønn oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling mot epilepsi, generaliserte krampeanfall (fraværskramper, myokloniske kramper, toniske/kloniske kramper), delvise krampeanfall og status epilepticus hos voksne og ungdom fra 12 år.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering ved epilepsi

Doseringen er individuell og tilpasses ut fra pasientens alder, klinisk effekt og toleranse. For mer informasjon om intravenøs administrasjon, se pkt. 4.4.

Voksne og unge pasienter (12–18 år)

Langsom intravenøs injeksjon (i rundt 5 minutter) av 1 ampulle med klonazepam (1 mg) fortynnet med 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker. Hos voksne og unge pasienter kan denne dosen gjentas ved behov. Maksimalt anbefalt dose hos voksne og ungdom er 20 mg daglig.

Dosen kan gis som en intramuskulær injeksjon eller langsom intravenøs infusjon (se pkt. 6.6).

Kun i spesielle tilfeller der intravenøs administrasjon ikke er mulig, bør intramuskulær (i.m.) administrasjonsvei brukes, på grunn av den langsomme absorpsjonshastigheten etter i.m.-administrasjon (etter i.m.-administrasjon er t_{maks} 3 timer, se pkt. 5.2).

Eldre

Det bør brukes lavest mulig dose hos eldre pasienter, og det må utøves forsiktighet når dosen titreres (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

På grunn av innholdet av etanol, benzylalkohol og propylenglykol i formuleringen er dette legemidlet ikke indisert til bruk hos spedbarn og barn under 12 år (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerheten og effekten av klonazepam hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert. Det kreves imidlertid ingen dosejustering hos disse pasientene med hensyn til farmakokinetikken (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør ikke behandles med klonazepam (se pkt. 4.3). Pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon skal gis lavest mulig dose.

Seponering

Klonazepam skal ikke seponeres brått. Nedtrapping skal gjøres med langsom dosereduksjon for å unngå fremkalling av toniske/kloniske kramper. Abstinenssymptomene varierer veldig og kan strekke seg fra noen få timer til en hel uke eller mer. I mindre alvorlige tilfeller kan abstinenssymptomene være begrenset til skjelving, rastløshet, søvnløshet, angst, hodepine og konsentrasjonsvansker. Abstinenssymptomer, som svetting, muskel- og magekramper og bevissthetsendringer, kan imidlertid forekomme. I sjeldne tilfeller kan det forekomme delirium og kraftige kloniske kramper.

Ved abstinenssymptomer kreves det nøye medisinsk overvåkning og pasientstøtte.

Administrasjonsmåte

Legemidlet kan administreres som langsom intravenøs injeksjon, intravenøs infusjon eller intramuskulær injeksjon.

Langsom intravenøs injeksjon

Langsom intravenøs injeksjon bør brukes ved akutt behandling, ikke ved langtidsbehandling. Konsentratet i én ampulle med legemidlet, som inneholder 1 mg av virkestoffet, kan kun brukes etter fortynning med 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker for å forhindre lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Oppløsningen til injeksjon skal klargjøres umiddelbart før administrasjon.

Intravenøs infusjon

Oppløsningen til infusjon bør brukes ved langtidsbehandling og skal klargjøres umiddelbart før administrasjon.

All intravenøs behandling skal administreres langsomt, med konstant overvåkning av EEG, respirasjon og blodtrykk.

Intramuskulær injeksjon

Kun i spesielle tilfeller der intravenøs administrasjon ikke er mulig, bør intramuskulær (i.m.) administrasjonsvei brukes, på grunn av den langsomme absorpsjonshastigheten etter i.m.-administrasjon. Ved intramuskulær injeksjon bør legemidlet ikke fortynnes, siden administrasjonen da kan være mer smertefull.

Det er påvist at klonazepam kan absorberes av infusjonsposer og infusjonssett av plast som inneholder PVC. Dette kan føre til at konsentrasjonen av klonazepam reduseres med opptil 50 %, særlig dersom klargjorte poser som inneholder klonazepam, oppbevares i varme omgivelser i 24 timer eller lengre, eller dersom det brukes lange slangesett eller langsomme infusjonshastigheter. Poser og infusjonssett som inneholder PVC, bør unngås ved infusjon av klonazepam. Utøv forsiktighet ved skifte mellom poser og infusjonssett som inneholder PVC, og poser og infusjonssett som ikke inneholder PVC, ved infusjon av klonazepam.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor andre legemidler i benzodiazepin-gruppen.
- Alvorlig respirasjonssvikt.
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Pasienter som er i koma.
- Pasienter som man vet misbruker legemidler, narkotika eller alkohol.
- Barn under 12 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Selv mordstanker, selvmordsatferd og depresjon

Det er rapportert selvmordstanker og selvmordsatferd hos pasienter som ble behandlet med antiepileptika, for ulike indikasjoner. En metaanalyse av randomiserte, placebokontrollerte studier av antiepileptika har også vist en liten økning i risikoen for selvmordstanker og selvmordsatferd. Virkningsmekanismen med hensyn til denne risikoen er ikke kjent, og tilgjengelige data utelukker ikke muligheten for en økt risiko ved bruk av klonazepam.

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsatferd, og passende behandling bør vurderes. Pasienter (og pasientenes pleiere/omsorgspersoner) bør be om medisinsk rådgivning hvis det oppstår tegn til selvmordstanker eller selvmordsatferd. Pasienter som har en sykehistorie med depresjon og/eller selvmordsforsøk, skal holdes under nøye overvåkning.

Sentralnervesystemet (CNS)

Iqtopam skal kun brukes med særlig forsiktighet hos pasienter med spinale eller cerebellære ataksier.

Kombinert bruk av alkohol/CNS-depressiver

Bruk av klonazepam i kombinasjon med alkohol og/eller CNS-depressiver bør unngås. Slik kombinert bruk kan øke den kliniske effekten av klonazepam, inkludert alvorlig sedasjon, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær depresjon (se pkt. 4.5).

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme ved bruk av benzodiazepiner i terapeutiske doser, og risikoen øker med høyere doser.

Myasthenia gravis

Det bør utvises særlig forsiktighet ved administrasjon av klonazepam hos pasienter med myasthenia gravis på grunn av tilleggsrisikoen for muskelsvakhet og respirasjonsdepresjon.

Psykiatriske og «paradoksale» reaksjoner

Under behandling med benzodiazepiner er det rapportert paradoksale reaksjoner, som rastløshet, opphisselse, irritabilitet, aggressivitet, angst, vrangforestillinger, raseri, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende oppførsel og andre atferdsmessige symptomer (se pkt. 4.8). Paradoksale reaksjoner kan være en klasseeffekt av benzodiazepiner. Hvis dette inntreffer under behandling med Iqtopam, skal gradvis seponering av behandlingen vurderes (se *Seponering av behandling eller dosereduksjon*). Paradoksale reaksjoner observeres oftere hos barn og eldre pasienter.

Pediatrisk populasjon

På grunn av innholdet av etanol, benzylalkohol og propylenglykol i formuleringen er dette legemidlet ikke indisert til bruk hos spedbarn og barn under 12 år (se pkt. 4.3).

Respirasjonssvikt

Dosen av klonazepam må justeres nøye ut fra individuelle behov hos pasienter med underliggende sykdommer i respirasjonssystemet (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom). Virkningen på respirasjonssystemet kan forsterkes hos pasienter med underliggende obstruktiv sykdom i luftveiene eller hjerneskade eller hvis det er gitt andre legemidler som undertrykker respirasjonen. Som regel kan denne virkningen unngås dersom dosen justeres nøye ut fra individuelle behov.

Reaksjonsevne

Som alle legemidler av denne typen kan Iqtopam, avhengig av dose, administrasjonsmåte og individuell sensitivitet, føre til endringer i pasientens reaksjoner (f.eks. evne til å kjøre bil, atferd i trafikken) (se pkt. 4.7).

Som en generell regel har epileptiske pasienter ikke tillatelse til å kjøre bil. Selv om tilstanden er godt regulert på klonazepam, må man være oppmerksom på at enhver økning av dose eller endring av tidspunkt

for administrasjon kan føre til endringer i pasientens reaksjoner, avhengig av individuell sensibilitet. Se også pkt. 4.7.

Kombinasjon med antiepileptisk behandling

Dosen av klonazepam må justeres nøye ut fra individuelle behov hos pasienter som får behandling med andre sentralt virkende legemidler eller krampestillende midler (antiepileptika) (se pkt. 4.5).

Seponering av behandling eller dosereduksjon

Administrasjon av krampestillende midler, inkludert klonazepam, må ikke avbrytes brått på grunn av risikoen for å utløse status epilepticus. Hvis behandlende lege avgjør at det er behov for dosereduksjon eller seponering, skal dette skje gradvis. I slike tilfeller anbefales det en kombinasjon med andre antiepileptika.

Intravenøs administrasjon

En vene med akseptabel diameter bør velges til intravenøs administrasjon. Injeksjonen må administreres svært langsomt, med konstant overvåkning av EEG, respirasjon og blodtrykk. Rask injeksjon eller utilstrekkelig venediameter er assosiert med risiko for tromboflebitt, som kan føre til trombose. Respirasjonsdepresjon kan oppstå, spesielt etter intravenøs administrasjon av klonazepam.

Hos voksne og ungdom skal injeksjonshastigheten ikke overskride 0,25–0,5 mg (0,5–1 ml klargjort oppløsning) per minutt (se pkt. 4.2). Bivirkninger som påvirker nerve- og muskelsystemet, inkludert fatigue, er temmelig vanlig og som regel forbigående. De oppstår vanligvis spontant i forbindelse med behandling eller dosereduksjon. Disse bivirkningene kan delvis unngås ved å øke dosen langsomt i begynnelsen av behandlingen (se pkt. 4.8).

Porfyri

Klonazepam kan utløse anfall av porfyri. Klonazepam skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Sykehistorie med narkotikamisbruk og avhengighet

Bruk av benzodiazepiner kan føre til utvikling av fysisk og psykisk avhengighet (se pkt. 4.8). Særlig kan langtidsbehandling eller behandling med høye doser føre til reversible forstyrrelser som dysartri, redusert koordinasjon av bevegelser og nedsatt gangevne (ataksi), nystagmus og synsforstyrrelser (diplopi). Anterograd amnesi kan forekomme ved bruk av benzodiazepiner i terapeutiske doser, og risikoen øker med høyere doser. Amnestisk virkning kan bli assosiert med upassende atferd. Ved visse former for epilepsi er det en mulighet for økt hyppighet av krampeanfall (se pkt. 4.8) under langtidsbehandling.

Risikoen for avhengighet og/eller misbruk øker med dosestørrelse og behandlingsvarighet. Den er også høyere hos pasienter som har en sykehistorie med misbruk av narkotika og/eller alkohol.

Hvis pasienten har utviklet fysisk avhengighet, vil brå seponering ledsages av abstinenssymptomer. Under langtidsbehandling kan abstinenssymptomene utvikle seg etter lengre tids bruk, særlig ved høye doser eller hvis den daglige dosen reduseres raskt eller seponeres brått. Symptomene inkluderer skjelving, svetting, agitasjon, søvnforstyrrelser og angst, hodepine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspenhet, rastløshet, forvirring, irritasjon og epileptiske krampeanfall som kan assosieres med den underliggende sykdommen.

I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer oppstå: derealisasjon, depersonalisering, hyperakusis, nummenhet og prikking i armer og/eller bein, overfølsomhet overfor lys, støy og fysisk kontakt eller hallusinasjoner. Siden risikoen for abstinenssymptomer er større etter brå seponering av behandlingen, bør brå seponering fra legemidlet unngås og behandlingen – selv etter kun kort varighet – seponeres ved gradvis nedtrapping av den daglige dosen. Risikoen for abstinenssymptomer øker hvis benzodiazepiner administreres sammen med sedativer på dagtid (krysstoleranse).

Eldre

Det må utøves særlig forsiktighet hos eldre pasienter i forbindelse med titreringsfasen av behandling med klonazepam. De farmakologiske effektene av benzodiazepiner ser ut til å være sterkere hos eldre pasienter. Dette kan gi økt muskelavslappende virkning (som kan føre til fall og benbrudd), økt kardiorespiratorisk virkning og sterkere kognitive og sedative bivirkninger sammenliknet med yngre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Benzodiazepiner kan indusere hepatisk encefalopati hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det skal derfor utvises forsiktighet og gis lavest mulig dose ved behandling av pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Klonazepam er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Sykehistorie med misbruk av alkohol eller narkotika

Dette legemidlet skal brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som har en sykehistorie med misbruk av alkohol eller narkotika, eller ved akutt forgiftning med alkohol eller narkotika.

Dette legemidlet inneholder benzylalkohol, etanol og propylenglykol

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder 31 mg benzylalkohol i hver ampulle. Dette tilsvarer 31 mg/ml. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Intravenøs administrasjon av benzylalkohol er forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte («gaspingsyndrom»). Det er ikke kjent ved hvilken mengde benzylalkohol blir toksisk.

Økt risiko for opphopning av benzylalkohol hos yngre barn.

Større mengder må kun gis dersom det er strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon og hos pasienter som er gravide eller ammer, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Etanol

Dette legemidlet inneholder 158 mg alkohol (etanol) i hver ampulle. Dette tilsvarer 80 % v/v (alkohol per volum). Mengden per dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 4 ml øl eller 2 ml vin.

En dose på 20 mg av dette legemidlet som gis til en voksen som veier 70 kg vil medføre en eksponering av etanol på 45 mg/kg. Dette kan medføre en stigning av alkoholkonsentrasjonen i blodet (BAC) på omtrent 7,5 mg/100 ml (se rapport EMA/CHMP/43486/2018. appendix 1).

Til sammenligning, en voksen som drikker ett glass vin eller 500 ml øl vil sannsynligvis ha en BAC på ca. 50 mg/100 ml.

Mengden alkohol i dette legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirke ungdom eller voksne.

Alkoholen i dette legemidlet kan påvirke effektene av andre legemidler. Samtidig administrering av legemidler som inneholder f.eks. propylenglykol eller etanol kan medføre en opphopning av etanol og forårsake bivirkninger, særlig hos yngre barn med lav eller umoden metabolisme.

Da dette legemidlet vanligvis gis langsomt over 2 timer, kan effekten av alkoholen i legemidlet være lavere.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 805 mg propylenglykol i hver ampulle. Dette tilsvarer 805 mg/ml.

Samtidig administrasjon med alle andre substrater for alkohol dehydrogenase f.eks. etanol kan forårsake bivirkninger hos barn under 5 år.

Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå til fosteret og er påvist i morsmelk. Som en konsekvens, skal administrering av propylenglykol til gravide og pasienter som ammer, vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Medisinsk overvåkning er nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon fordi det er rapportert en rekke bivirkninger forbundet med propylenglykol, f.eks. forstyrrelser i nyrefunksjonen (akutt tubulær nekrose), akutt nyresvikt og forstyrrelser i leverfunksjonen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Iqtopam kan administreres i kombinasjon med ett eller flere antiepileptika. Hvis det legges til et ekstra legemiddel i pasientens regime, skal imidlertid reaksjonen på behandlingen evalueres nøye, fordi dette øker sannsynligheten for at det oppstår uønskede virkninger som sedasjon og apati. I slike tilfeller må dosen av hvert legemiddel justeres for å oppnå optimal ønsket effekt.

Samtidig behandling med fenytoin eller primidon kan endre (vanligvis øke) serumkonsentrasjonen av disse stoffene.

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner

Antiepileptika som fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin og valproat kan øke clearance av klonazepam, og dermed senke plasmakonsentrasjonene hos sistnevnte under kombinert behandling.

Klonazepam i seg selv inducerer ikke enzymene som er ansvarlige for sin egen metabolisme.

In vitro-data indikerer at CYP3A4 katalyserer klonazepammetabolisme, men graden av CYP3A4s bidrag til eliminering av klonazepam er ikke blitt kvantifisert *in vivo*. Det anbefales å utvise forsiktighet under bruk og seponering samt under behandling med legemidler som er potente hemmere eller induktorer for CYP3A4, siden det kan være nødvendig med dosejustering. Slike legemidler inkluderer enkelte urtemidler, som johannesurt. Klonazepam i seg selv inducerer ikke enzymene som er ansvarlige for egen metabolisme.

De selektive serotoninopptakshemmerene sertralin og fluoksetin og antiepileptikumet felbammat har ikke betydelig innvirkning på farmakokinetikken til klonazepam hvis de administreres samtidig.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner

Kombinasjonen av klonazepam og valproinsyre kan noen ganger forårsake absens.

Forsterket virkning på sedasjon, respirasjon og hemodynamikk kan forekomme dersom klonazepam administreres samtidig med andre sentralt virkende depressiver, inkludert alkohol. Se pkt. 4.9 om overdosering for advarsler mot andre CNS-depressiver, inkludert alkohol.

I kombinasjonsbehandling med CNS-depressiver må dosen av hvert legemiddel justeres for å oppnå optimal effekt.

Opioider

Når sedativer som benzodiazepiner eller relaterte legemidler som klonazepam brukes samtidig med opioider, øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død på grunn av tilleggseffekten av CNS-depressiver. Dosen og varigheten bør begrenses ved samtidig bruk (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Risiko relatert til epilepsi og antiepileptika generelt

For alle antiepileptika er det påvist at hos barn til kvinner som ble behandlet mot epilepsi, er forekomsten av misdannelser to til tre ganger større enn andelen på rundt 3 % i den generelle populasjonen. Hos den behandlede populasjonen er det notert en økning i misdannelser med polyterapi, men det er ikke klarlagt i hvilken grad behandlingen og/eller den underliggende tilstanden er årsaken til dette. Seponering av antiepileptisk behandling kan føre til forverring av sykdommen, noe som kan være skadelig for både moren og fosteret.

Risikoer relatert til klonazepam

Basert på dyrestudier kan det ikke utelukkes at klonazepam kan føre til medfødte misdannelser (se pkt. 5.3).

Klonazepam passerer placenta hos mennesker. Administrasjon av høye doser i siste trimester av graviditeten eller under fødselen kan forårsake uregelmessig hjerterytme hos det ufødte barnet og hypotermi, hypotoni, mild respirasjonsdepresjon og dårlig næringsopptak hos det nyfødte barnet. I enkelte tilfeller er det også blitt rapportert abstinenssymptomer hos barnet. Det er viktig å merke seg at både selve graviditeten og brå seponering av legemidlet kan føre til forverring av epilepsien.

Iqtopam inneholder benzylalkohol. Siden dette konserveringsmiddelet kan passere placenta og kan forårsake opphopning og toksisitet (metabolsk acidose), bør Iqtopam brukes med forsiktighet under graviditet.

Iqtopam inneholder propylenglykol. Propylenglykol har ikke blitt vist å føre til reproduksjons- og utviklingstoksitet hos dyr og mennesker. Imidlertid kan det nå fosteret og er påvist i morsmelk. Som en konsekvens, skal administrering av propylenglykol til gravide og pasienter som ammer, vurderes individuelt for hver enkelt pasient.

Amming

Klonazepam utskilles i morsmelk hos mennesker i så stor grad at effekter på nyfødte/spedbarn som ammes er sannsynlig, selv ved terapeutiske doser.

Amming skal opphøre ved behandling med Iqtopam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Selv om klonazepam tas som foreskrevet, kan det gi reaksjoner i en slik grad at evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner reduseres. Denne uønskede virkningen forsterkes gjennom inntak av alkohol.

Bilkjøring, bruk av maskiner og andre aktiviteter som krever økt oppmerksomhet, skal derfor unngås helt eller i hvert fall under de første dagene av behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Frekvenskategoriene er som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Organklasser/Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	
Svært sjeldne	Anafylaktiske reaksjoner
Ikke kjent	Overfølsomhet

Psykiatriske lidelser	
Sjeldne	Nedsatt libido
Ikke kjent	Emosjonelle forstyrrelser, affektive lidelser, forvirring, desorientering, depresjon, rastløshet, irritabilitet, aggressivitet, agitasjon, nervøsitet, fiendtlighet, angst, søvnforstyrrelser, vrangforestillinger, raseri, mareritt og unormale drømmer, hallusinasjoner, psykomotorisk hyperaktivitet, psykoser, upassende atferd, andre atferdsmessige bivirkninger, avhengighet og abstinenssyndrom (se pkt. 4.4)
Nevrologiske sykdommer	
Vanlige	Nedsatt konsentrasjon, somnolens, nedsatt reaksjonsevne, hypotoni, svimmelhet, ataksi (se pkt. 4.4), nystagmus
Sjeldne	Hodepine
Ikke kjent	Reversible forstyrrelser (dysartri, redusert koordinasjon ved bevegelser og nedsatt gangevne (ataksi)), anterograd amnesi og amnesi som kan bli assosiert med upassende atferd (se pkt. 4.4), epilepsi
Øyesykdommer	
Ikke kjent	Diplopi (se pkt. 4.4)
Hjertesykdommer	
Ikke kjent	Hjertesvikt (inkludert hjertestans)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Ikke kjent	Respirasjonsdepresjon (se pkt. 4.4)
Gastrointestinale sykdommer	
Sjeldne	Kvalme, smerter i øvre del av magen
Hud- og underhudssykdommer	
Sjeldne	Urtikaria, pruritus, utslett, forbigående hårtap, pigmentendringer
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Vanlige	Muskelsvakhet (se pkt. 4.4)
Sykdommer i nyre og urinveier	
Sjeldne	Urininkontinens
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Sjeldne	Erekttil dysfunksjon
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Vanlige	Fatigue (trøtthet, apati) (se pkt. 4.4)
Ikke kjent	Paradoksale reaksjoner, inkludert irritabilitet, tromboflebitt/trombose
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Ikke kjent	Risiko for fall og fraktur
Undersøkelser	
Sjeldne	Trombocytopeni

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemiddelet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemiddelet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er vanlig at benzodiazepiner kan forårsake døsighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdose av Iqtopam er sjeldent livstruende hvis legemidlet tas alene, men kan føre til arefleksi, apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og koma. Hvis koma inntreffer, varer den typisk i noen få timer, men den kan vare lenger og vende tilbake, særlig hos eldre pasienter. Respirasjonsdepresjon forårsaket av benzodiazepiner er mer alvorlige hos pasienter med respiratoriske sykdommer.

Benzodiazepiner forsterker virkningene av andre CNS-depressiver, inkludert alkohol.

Behandling

Det er nødvendig å overvåke pasientens vitale tegn og iverksette nødvendige tiltak, avhengig av pasientens kliniske status. Særlig kan pasienter kreve symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske virkninger eller virkninger på sentralnervesystemet.

Hvis CNS-depresjonen er alvorlig, kan man vurdere bruk av flumazenil, en benzodiazepinantagonist, men under nøye overvåkning. Siden flumazenil har kort halveringstid (rundt en time), må pasienter som får administrert flumazenil overvåkes etter at virkningen har gått ut. Flumazenil skal brukes med ekstrem forsiktighet i nærvær av legemidler som reduserer krampeterskelen (f.eks. trisykliske antidepressiva). Mer informasjon om riktig bruk av flumazenil (Anexate) er gitt i preparatomtalen.

Advarsel

Benzodiazepinantagonisten flumazenil er ikke indisert hos pasienter med epilepsi som får benzodiazepiner. Behandling med benzodiazepinantagonister hos disse pasientene kan fremkalle krampeanfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, benzodiazepinderivater, ATC-kode: N03AE01

Den sentrale virkningsmekanismen til benzodiazepiner er basert på økt GABA-mediert hemming. Klonazepam binder seg til benzodiazepinreseptorene og produserer dermed en potensiering av GABA-systemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter i.m.-administrasjon er $t_{maks.}$ cirka 3 timer, og biotilgjengeligheten er 93 %. Det er gjort sporadiske observasjoner av uregelmessigheter i absorpsjonsprofilene til klonazepam etter i.m.-administrasjon. Plasmakonsentrasjonene av klonazepam, som optimal effekt er blitt observert ved, er mellom 20 og 70 ng/ml (gjennomsnittlig 55 ng/ml).

Hos pasienter med panikktilstander er terskelen for plasmakonsentrasjonen av klonazepam ca. 17 ng/ml.

Distribusjon

Klonazepam distribueres svært raskt til ulike organer og kroppsvev, med foretrukket opptak i hjernestrukturer. Halveringstiden på distribusjonen er ca. 0,5–3,5 timer. Det gjennomsnittlige

distribusjonsvolumet til klonazepam er anslått å være ca. 3 l/kg. Plasmaproteinbindingen til klonazepam er 82–86 %.

Biotransformasjon

Biotransformasjonen av klonazepam involverer oksidativ hydroksylering ved C3-posisjonen og reduksjon av 7-nitrogruppen med dannelse via 7-amino til 7-acetylaminformbindelser. Hepatisk cytokrom P-450 3A4 er involvert i nitroreduksjonen av klonazepam til farmakologisk inaktive metabolitter. Hovedmetabolitten er 7-amino-klonazepam, som viste kun lav antikonvulserende aktivitet i eksperimenter. Fire ytterligere sekundære metabolitter er blitt identifisert.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig halveringstid for eliminasjon er 30–40 timer. Clearance er 55 ml/min. Eliminasjonshastigheten hos barn er lik den som ble observert hos voksne.

Av total radioaktivitet i radiomerket oral dose ble 50–70 % av klonazepam utskilt i urin og 10–30 % i feces, så å si utelukkende i form av frie eller konjugerte metabolitter. Mindre enn 2 % uendret klonazepam forekommer i urin. Metabolittene er tilstedeværende i urinen, både som frie og konjugerte (glukuronid og sulfat) forbindelser.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nyresvikt

Nyresykdommer påvirker ikke farmakokinetikken til klonazepam. Basert på kinetiske kriterier kreves det ikke noen dosejustering hos pasienter med nyresvikt.

Pasienter med leversvikt

Det er ikke undersøkt hvorvidt leversvikt har innvirkning på farmakokinetikken til klonazepam.

Eldre

Farmakokinetikken til klonazepam hos eldre har ikke blitt fastslått.

Pediatrisk populasjon

Generelt er eliminasjonshastigheten hos barn lik den som ble observert hos voksne. Etter at det var gitt terapeutiske doser til barn (0,03–0,11 mg/kg), lå serumkonsentrasjonene innenfor det samme området (13–72 ng/ml) som de effektive konsentrasjonene hos voksne.

Hos nyfødte barn resulterte doser på 0,10 mg/kg i konsentrasjoner på 28–117 ng/ml på slutten av en kort infusjon, og 30 minutter senere gikk de ned til 18–60 ng/ml. Hos nyfødte var clearance-verdiene avhengige av postnatal alder. Begrensede data indikerer at eliminasjonshalveringstiden per kilogram kroppsvekt hos for tidlig fødte og terminfødte spedbarn (gestasjonsalder 28–42 uker, postnatal alder 0,5–44 dager) kan sammenliknes med det som er blitt rapportert hos voksne.

Hos barn ble det rapportert clearance-verdier på $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (alder 2–18 år) og $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (alder 7–12 år). Disse verdiene sank ved økende kroppsvekt. Ketogen diett hos barn har ingen innvirkning på konsentrasjonene av klonazepam.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet

Det er ikke blitt gjennomført 2-års karsinogenitetsstudier av klonazepam. I en 18-måneders klinisk studie hos rotter ble det imidlertid ikke observert behandlingsrelaterte histopatologiske endringer opp til den høyeste testede dosen på 300 mg/kg/dag.

Mutagenisitet

Gentoksisitetstester ved bruk av bakterielle systemer med *in vitro* eller vertsmediert metabolsk aktivering indikerte ikke en gentoksisk sannsynlighet for klonazepam.

Nedsatt fertilitet

Studier som undersøkte fertilitet og generell reproduksjonsevne hos rotter, viste redusert drektighetsrate og nedsatt overlevelse av avkom ved doser på 10 og 100 mg/kg/dag.

Teratogenisitet

Det ble ikke observert avvikende maternelle eller embryoføtale virkninger hos verken mus eller rotter som følge av administrasjon av oral klonazepam under organogenesen, med doser på henholdsvis 20 eller 40 mg/kg/dag.

I flere studier med kaniner som fikk doser av klonazepam på opptil 20 mg/kg/dag, ble det observert en lav, ikke-doserelatert forekomst på et liknende mønster av misdannelser (leppespalte, misdannet øyelokk, sammenvokst brystbein og lemdefekter) (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Etanol, vannfri
Benzylalkohol
Iseddik
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Iqtopam-infusjoner skal ikke klargjøres med natriumbikarbonatoppløsning.

Oppløsningen skal ikke oppbevares i PVC-posere da virkestoffet klonazepam absorberes av PVC (se pkt. 4.2 og 6.6).

6.3 Holdbarhet

3 år

Oppløsning til intravenøs infusjon er vist stabilitet i opptil 2 timer ved romtemperatur (25 °C ± 2 °C) og i kjøleskap (2 °C – 8 °C) ved fortynning i

- 0,9 % NaCl
- 0,45 % NaCl + 2,5 % glukose
- 5 % glukose
- 10 % glukose

Av mikrobiologiske hensyn bør legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 ampuller av ravfarget, transparent borosilikatglass med høy hydrolytisk motstand (type I).

Ampullene er plassert på to plastbrett før innsetting i pappesken.

Pakningsstørrelse: 10 ampuller med 1 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Langsom intravenøs injeksjon

Konsentratet i én ampulle med legemidlet, som inneholder 1 mg av virkestoffet, kan kun brukes etter fortynning med 1,0 ml vann til injeksjonsvæsker for å forhindre lokal irritasjon på injeksjonsstedet. Løsningen for injeksjon skal klargjøres umiddelbart før administrasjon. Intravenøs injeksjon skal administreres langsomt, med konstant overvåkning av EEG, respirasjon og blodtrykk.

Intravenøs infusjon

Oppløsningen til infusjon skal klargjøres umiddelbart før administrasjon.

Bland maksimalt 1 ml (= 1 mg) konsentrat i 85 ml oppløsning til infusjon. For eksempel, kan 3 mg klonazepam (3 ampuller) fortynnes med 250 ml av følgende oppløsninger: natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til infusjon, glukose 5 % og 10 % oppløsning til infusjon, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) og glukose 2,5 % oppløsning til infusjon.

Det er påvist at klonazepam kan absorberes i infusjonsposer og slangesett av plast som inneholder PVC, og føre til at konsentrasjonen av klonazepam reduseres med opptil 50 %, særlig dersom klargjorte poser oppbevares i varme omgivelser i 24 timer eller lengre, eller dersom det brukes lange slangesett eller langsomme infusjonshastigheter. Poser og infusjonssett som inneholder PVC, bør unngås ved infusjon av klonazepam. Utøv forsiktighet ved skifte mellom poser og infusjonssett som inneholder PVC, og poser og infusjonssett som ikke inneholder PVC, ved infusjon av klonazepam.

Eventuelle fargeendringer på oppløsninger til injeksjon og infusjon av legemidlet har ingen innvirkning på legemidlets aktivitet eller egenskaper.

Det anbefales ikke å bruke infusjonsposer og infusjonssett av PVC for klargjøring av oppløsninger av legemidlet, på grunn av den betydelige reduksjonen av klonazepaminnholdet som skjer under oppbevaring. Oppløsninger av legemidlet beregnet til infusjon i 0,9 % NaCl-oppløsning, 0,45 % NaCl-oppløsning + 2,5 % glukoseoppløsning, 5 % glukoseoppløsning og 10 % glukoseoppløsning, oppbevart ved romtemperatur (25 °C ± 2 °C) i pakninger som inneholder PVC, skal brukes innen 1 time på grunn avtap av virkestoff forårsaket av sorpsjon på PVC.

Intramuskulær injeksjon

Kun i spesielle tilfeller der intravenøs administrasjon ikke er mulig, bør intramuskulær (i.m.) administrasjonsvei brukes, på grunn av den langsomme absorpsjonshastigheten etter i.m.-administrasjon. Ved intramuskulær injeksjon bør legemidlet ikke fortynnes, siden administrasjonen da kan være mer smertefull.

Med mindre det er uunngåelig, skal Iqtopam-ampullene med virkestoffet ikke fjernes fra esken, som beskytter legemidlet mot lys.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

XGX Pharma ApS
Frederiksgade 11, st. th
1265 København K
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13754

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. februar 2023

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

26.11.2024