

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

RIVOTRIL, 2 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 tablett sisaldab 2 mg klonasepaami.

INN. Clonazepamum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tabletid, suukaudseks manustamiseks.

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

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

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Epilepsia.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Reeglina alustatakse uute, ravile mitteresistentsete haigusjuhtude ravi Rivotril'i väikeste annustega monoteerapiana.

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

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

#### *Lapsed*

Algannus imikutele ja kuni 10 aasta vanustele (või kuni 30 kg kehakaaluga) lastele on 0,01...0,03 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse 2...3 annuseks jagatuna. Annust ei tohi suurendada rohkem kui 0,25...0,5 mg kaupa iga kolme päeva järel, kuni on saavutatud ööpäevane *säilitusannus* u 0,1 mg/kg või kontroll krampihoogude üle või kõrvaltoimed välistavad annuse edasise suurendamise. *Maksimaalne annus lastele* on 0,2 mg/kg ööpäevas ja seda ei tohi ületada.

Annuse optimaalseks kohandamiseks tuleb lastel vajadusel kasutada väiksema toimeaine sisaldusega tablette.

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

### *Täiskasvanud*

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

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

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

### *Annustamise erijuhised*

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

### *Eakad patsiendid:*

Eakate patsientide puhul peab eriti ettevaatlik olema annuse suurendamise ajal.

### *Neerukahjustus:*

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

### *Maksakahjustus:*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole klonasepaami ohutust ja efektiivsust uuritud. Puuduvad andmed maksahaiguse mõju kohta klonasepaami farmakokineetikale (vt lõik 4.4).

Rivotril'i võib manustada koos ühe või mitme teise epilepsiaavastase ravimiga, sellisel juhul tuleb iga ravimi annust kohandada optimaalse toime saavutamiseks.

Nagu kõigi epilepsiaavastaste ravimite puhul, ei tohi ravi Rivotril'iga lõpetada järsku, vaid annust järkjärgult vähendades (vt lõik 4.8).

## **4.3 Vastunäidustused**

Rivotril'i ei tohi kasutada teadaoleva ülitundlikkuse korral bensodiasepiinide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes või raske hingamis- või maksapuudulikkusega patsientidel.

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

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

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

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

Rivotril'i tohib vaid erilise ettevaatusega kasutada spinaal- või tserebellaarataksia ja ägeda mürgistuse korral alkoholi või ravimitega, samuti uneapnoe sündroomi, myasthenia gravis'e ja raske maksakahjustusega (nt maksatsirroos) patsientidel.

#### *Alkoholi / kesknärvisüsteemi pärssivate ainete samaaegne kasutamine*

Vältida tuleb Rivotril'i kasutamist koos alkoholi ja/või kesknärvisüsteemi pärssivate ainetelega. Koosmanustamise tulemusena võib tugevneda Rivotril'i toime, millega võib kaasneda sügav sedatsioon, kliiniliselt oluline hingamis- ja/või kardiovaskulaarse depressioon (vt lõik 4.5).

#### *Anamneesis alkoholism või narkomaania*

Äärmiselt ettevaatlik peab olema Rivotril'i kasutamisel alkoholismi või narkomaania anamneesiga patsientidel.

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

Rivotril'i peab ettevaatlikult kasutama uneapnoe, kroonilise hingamispuudulikkuse või neeru- või maksatalitluse häirega patsientidel, samuti eakatel või nõrgestatud patsientidel. Nendel juhtudel tuleb annust üldreeglina vähendada.

Rivotril'i annus vajab hoolikat individuaalset kohandamist olemasoleva hingamiselundite haiguse (nt kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse) või maksahaiguse korral ning samaaegse ravi puhul teiste tsentraalse toimega ravimite või krambivastaste (epilepsiavastaste) ravimitega (vt lõik 4.5). Toimet hingamiselunditele võib halvendada olemasolev hingamisteede obstruktsioon või ajukahjustus või kui on manustatud teisi hingamist pärssivaid ravimeid. Reeglina saab seda toimet vältida annust individuaalselt kohandades.

Nagu kõik seda tüüpi ravimid, võib ka Rivotril annusest, manustamisest ja individuaalsest tundlikkusest sõltuvalt muuta patsiendi reaktsioone (nt autojuhtimine ja liikluses osalemine) (vt lõik 4.7).

Üldreeglina ei ole epilepsiahaigetel lubatud autot juhtida. Isegi kui haigus on Rivotril'iga piisavalt kontrolli all, tuleb meeles pidada, et igasugune annuse suurendamine või manustamisaegade muutmine võib muuta patsiendi reaktsioonikiirust sõltuvalt individuaalsest tundlikkusest.

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

#### *Laktoositalumatus*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### *Porfüüria*

Arvatakse, et klonasepaamil ei ole tõenäoliselt porfürogeenset toimet, kuigi selle kohta on saadud vastuolulisi andmeid. Seetõttu tuleb porfüüriaga patsientidel klonasepaami kasutada ettevaatlikult.

#### *Ravimsõltuvus*

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

Sõltuvuse oht on suurem suuremate annuste kasutamisel, pikaajalise ravi korral ning samuti patsientidel, kellel on anamneesis alkoholism ja/või narkomaania.

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

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Rivotril'i võib manustada koos ühe või mitme epilepsiavastase ravimiga. Kuid uue ravimi lisamisel patsiendi raviskeemi peab hoolikalt hindama patsiendi ravivastust, sest ilmned võivad kõrvaltoimed nagu sedatsioon ja apaatia. Sellistel juhtudel tuleb kohandada iga ravimi annust optimaalse soovitud toime saavutamiseks.

Samaaegsel kasutamisel koos fenütoiini või primidooniga võib muutuda fenütoiini või primidooni plasmakontsentratsioon (tavaliselt suureneb).

##### *Farmakokineetilised koostoimed*

Epilepsiavastased ravimid fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin ja valproaat võivad suurendada klonasepaami kliirensit, vähendades kombineeritud ravi puhul seeläbi viimase plasmakontsentratsiooni.

Klonasepaam ise ei indutseeri tema metabolismis osalevaid ensüüme.

Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid sertraliin ja fluoksetiin ei mõjuta koosmanustamisel klonasepaami farmakokineetikat.

##### *Farmakodünaamilised koostoimed*

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

Rivotril'i manustamisel koos kesknärvisüsteemi pärssivate ainete, kaasa arvatud alkoholiga võib tugevneda ravimi sedatiivne toime, samuti toime hingamisele ja hemodünaamikale.

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

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

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

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

Raseduse ajal tohib Rivotril'i kasutada ainult äärmise vajaduse korral. Suurte annuste manustamine kolmel viimasel raseduskuul või sünnituse ajal võib põhjustada südame rütmihäirete teket sündimata

lapsel või hüpotermiat, hüpotooniat, kergelt hingamise pärssimist ja imemisnõrkust vastündinul. Tuleb meeles pidada, et nii rasedus ise kui ravi järsk katkestamine võivad põhjustada epilepsia süvenemist.

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

*Immuunsüsteemi häired:* allergilised reaktsioonid ja väga harvadel juhtudel anafülaksia.

*Psühhiaatrilised häired:* keskendumisraskused, rahutus, segasusseisund, desorientatsioon. Rivotril'iga ravi saavatel patsientidel võib tekkida depressioon, kuid seda võib seostada ka põhihaigusega.

Täheldatud on järgmisi paradoksaalseid reaktsioone: erutatavus, ärritatavus, agressiivsus, agiteeritus, närvilisus, vaenulikkus, ärevus, unehäired, hirmuunenäod ja elavad unenäod.

Harvadel juhtudel võib tekkida libiido langus.

Ravimisohtuvus ja võõrutusnähud vt lõik 4.4.

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

Harvadel juhtudel on täheldatud peavalu.

Väga harva on täheldatud generaliseerunud hoogude teket.

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

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

Krambihoogude esinemissageduse suurenemine teatud epilepsia vormide korral (vt lõik 4.4).

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

Sage: nüstagm.

*Südame häired:* südamepuudulikkus, kaasa arvatud südameseiskus.

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

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

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

*Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:* lihasnõrkus (vt lõik 4.4).

*Neerude ja kuseteede häired:* harvadel juhtudel võib tekkida uriinipidamatus.

*Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:* harva võivad tekkida erektsioonihäired.

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

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

*Uuringud:* harvadel juhtudel võib tekkida trombotsüütide arvu langus.

*Lapsed:*

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigest võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

*Sümptomid*

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

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

*Ravi*

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

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

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

*Hoiatus*

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: antikonvulsant, ATC-kood: N03AE01.

### *Toimemehhanism*

Nagu ka teistel bensodiasepiinidel, on klonasepaamil krambivastane, sedatiivne, lihaseid lõõgastav ja anksiolüütiline toime. Sarnaselt teiste bensodiasepiinidega on need toimed vahendatud peamiselt postsünaptilise GABA poolt vahendatud aktiivsuse pärssimise kaudu, kuigi loomkatsetest on lisaks saadud andmeid klonasepaami toime kohta serotoniinile. Loomkatsed ja elektroentsefalograafilised uuringud inimestel on näidanud, et klonasepaam pärssib kiiresti mitut tüüpi paroksüsmaalset aktiivsust, sealhulgas piigi ja laine vallandumist *petit mal* korral, aeglast piiki ja lainet, generaliseerunud piiki ja lainet, piike temporaalses või muus piirkonnas, samuti ebakorrapäraseid piike ja laineid.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### *Imendumine*

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

Klonasepaami plasmakontsentratsioon püsikontsentratsiooni faasis ravimi üks kord päevas manustamisel on 3 korda suurem kui pärast ühekordse suukaudse annuse manustamist; prognoositav akumulatsiooni suhe ravimi kaks korda ja kolm korda päevas manustamisel on vastavalt 5 ja 7. Pärast 2 mg kolm korda päevas korduvat suukaudset manustamist oli klonasepaami manustamisele eelnev püsikontsentratsiooni faasi plasmakontsentratsioon keskmiselt 55 ng/ml. Klonasepaami plasmakontsentratsiooni-annuse suhe on lineaarne. Krambivastase toime tagav klonasepaami plasmakontsentratsioon jääb vahemikku 20...70 ng/ml.

### *Jaotumine*

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

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

### *Metabolism*

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

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

### *Eliminatsioon*

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on 30...40 tundi. Kliirens on 55 ml/min.

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

Eliminatsiooni kineetika on sarnane lastel ja täiskasvanutel.

### *Farmakokineetika erijuhtudel*

#### *Neerupuudulikkus:*

Neeruhaigus ei mõjuta klonasepaami farmakokineetikat. Farmakokineetiliste andmete põhjal ei ole neeruhaigusega patsientidel vaja annust korrigeerida.

#### *Maksapuudulikkus:*

Maksahaiguse mõju klonasepaami farmakokineetikale ei ole uuritud.

*Eakad patsiendid:*

Klonasepaami farmakokineetika on eakatel patsientidel kindlaks tegemata.

*Vastsündinud:*

Vastsündinutel on eliminatsiooni poolväärtusaeg ja kliirensi väärtused samas suurusjärgus nagu täiskasvanutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

*Kartsinogeensus*

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

*Mutageensus*

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

*Viljakuse langus*

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

*Teratogeensus*

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoos; preželatiniseeritud tärklis; magneesiumstearaat; mikrokristalne tselluloos.

### **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 mg tabletid, 30 tk merevaik-kollases klaaspudelis.



**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Roche Eesti OÜ  
Lõõtsa 2  
11415 Tallinn, Eesti

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

053694

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

14.06.1999/27.06.2014

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014