KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
RİVOCLON 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Her tablet,
Etkin madde:
Klonazepam.....2 mg

Yardımcı madde(ler):
Susuz laktoz (sığır sütü kaynaklı).....120,25 mg
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz veya beyazımsı, bir tarafı çarpı şeklinde kırılma çentikli diğer tarafı düz, yuvarlak düz yüzeyli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
RİVOCLON, tipik absanslar (Petit mal), atipik absanslar (Lennox-Gastaut sendromu), miyoklonik nöbetler ve atonik nöbetlerde (Düşme sendromu) ilk basamak tedavide endikedir. RİVOCLON, infantil spazmların (West Sendromu) ikinci basamak tedavisinde endikedir. RİVOCLON, tonik-klonik nöbetler (Grand mal), basit ve kompleks parsiyel nöbetler ve sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde üçüncü basamak tedavide endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde; RİVOCLON dozu her hastada klinik yanıt, yaş ve hastanın ilaca toleransı değerlendirilerek bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Genel kural olarak, yeni ve tedaviye dirençli olmayan vakalarda RİVOCLON tek ilaç olarak ve düşük dozda kullanılmalıdır.

RİVOCLON tek oral dozunun etkisi 30-60 dakikada başlar ve çocuklarda 6-8 saat, erişkinlerde 8-12 saat sürer.

Tedavinin başlangıcında advers reaksiyonlarla karşılaşmamak için klonazepam tedavisinin düşük bir dozla başlatılması ve hasta için uygun olan idame dozuna ulaşana kadar günlük doz yavaş yavaş artırılmalıdır.

Erişkinlerde
Erişkinler için *başlangıç dozu* 3 doza bölünmüş olarak 1 mg/gün'ü aşmamalıdır. Nöbetlerin yeterli kontrolünün sağlanması ya da istenmeyen etkilerin daha fazla artışını engelleyene kadar doz her üç günde bir 0,5 mg'lık artışlarla artırılabilir. *İdame dozu* her hasta için yanıta göre bireysel olarak ayarlanır. Genellikle 3-6 mg'lık günlük idame dozu yeterli olur. Erişkinlerde günlük maksimum terapötik doz 20 mg'dır ve aşılmamalıdır.

Uygulama şekli:
Günlük doz 3 eşit doza bölünerek uygulanmalıdır. Eğer dozlar eşit olarak bölünemiyorsa en yüksek doz yatmadan önce alınmalıdır. İdame dozu düzeyi en iyi 1-3 haftalık tedaviden sonra elde edilir. İdame dozu düzeyine erişildikten sonra günlük doz akşam tek doz şeklinde uygulanabilir.

RİVOCLON'u mevcut bir antikonvülsan ilaç rejimine eklemeden önce çoklu antikonvülsan kullanımının istenmeyen etkilerde artış ile sonuçlanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tüm antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi RİVOCLON tedavisi aniden kesilmemeli; fakat doz kademeli olarak azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

RİVOCLON bir ya da daha fazla diğer antiepileptik ilaçla birlikte kullanılabilir. Bu durumda her ilacın dozu optimum etkiyi sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, klonazepamın güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir; ancak farmakokinetik özelliklere göre bu hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, klonazepamın güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir. Karaciğer hastalığının, klonazepamın farmakokinetiği üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Ağır karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

Pediyatrik popülasyon:
RİVOCLON'un değişik yaş grubundaki çocuklarda kullanım dozuna ilişkin bilgiler aşağıdaki gibidir:

Yeni doğan (0-1 yaş) ve küçük çocuklarda (1-5 yaş) başlangıç dozu 0,25 mg/gün; daha büyük çocuklarda (5-12 yaş) 0,5 mg/gün'ü aşmamalıdır. İdame doz aralığı aşağıdaki gibidir;

Yaş aralığı	**Doz**
5 – 12 yaş (büyük çocuklar)	3 – 6 mg/gün
1 – 5 yaş (küçük çocuklar)	1 – 3 mg/gün
0 – 1 yaş (yeni doğan)	0,5 – 1 mg/gün

Çocuk epilepsisinin bazı türlerinde, ciddi hastalarda, hastalığın kontrolü yeterli miktarda RİVOCLON kullanılmasıyla sağlanabilir. Kontrol, dozun arttırılması veya RİVOCLON tedavisinin 2-3 haftalığına kesilmesi ile sağlanabilir. Tedavinin kesildiği dönemde, dikkatli gözlem ve diğer ilaçlardan yardım almak gerekebilir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda RİVOCLON'un dozu yükseltilirken özellikle dikkatli olunmalıdır.

Yaşlı hastalar santral sinir sistemi depresan ilaçlara karşı hassas olabilirler ve bu hastalarda konfüzyon gözlenebilir. Yaşlılarda başlangıç dozu 0,5 mg/gün'ü aşmamalıdır.

Günlük doz, 3 veya 4'e bölünmüş olarak alınmalıdır. Gerekli olduğu durumlarda, 20 mg/gün'ü aşmayacak şekilde doz yükseltilebilir. İdame dozu, tedavinin 2. - 4. haftalarından sonra elde edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Benzodiazepinlere veya RİVOCLON'un bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda,
- Ağır solunum yetmezliği veya ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- Miyastenia gravis durumlarında,
- Uyku apnesi sendromu olan hastalarda RİVOCLON kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
RİVOCLON spinal ya da serebellar ataksisi olan hastalarda, alkol veya ilaçlarla akut intoksikasyon durumunda ve ciddi karaciğer hasarı (Örn. karaciğer sirozu) olan hastalarda özellikle dikkatli olmak şartıyla uygulanabilir.

RİVOCLON'un alkol ve/veya SSS depresanları ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Bu şekilde eş zamanlı kullanımın, RİVOCLON'un klinik etkilerini (Şiddetli sedasyon, klinik olarak önemli solunum depresyonu ve/veya kardiyovasküler depresyon) artırma potansiyeli vardır (bkz. Bölüm 4.5).

Alkol veya ilaç bağımlılığı öyküsü olanlarda:
Alkol veya ilaç bağımlılığı öyküsü olan hastalarda RİVOCLON çok dikkatli kullanılmalıdır.

Bağımlılık:
Benzodiazepin kullanımı bu ürünlere fiziksel ve psikolojik bağımlılık gelişmesine neden olabilir. Bağımlılık riski tedavi doz ve süresi ile artar ve alkol ve uyuşturucu bağımlılığı öyküsü olan hastalarda özellikle belirgindir.

Fiziksel bağımlılık geliştikten sonra tedavinin aniden kesilmesine yoksunluk semptomları eşlik edecektir. Uzun süreli tedavide yoksunluk semptomları özellikle yüksek dozda uzun dönem kullanım sonrasında ya da günlük dozun hızla azaltılması veya ilacın aniden kesilmesi durumlarında ortaya çıkabilir. Bu semptomlar, tremor, terleme, ajitasyon, uyku düzensizlikleri

ve anksiyete, baş ağrıları, kas ağrısı, ekstrem anksiyete, gerginlik, huzursuzluk, konfüzyon, irritabilite ve epileptik nöbetleri içerir ve bu semptomlar altta yatan hastalıkla ilişkili olabilir. Ağır vakalarda rastlanabilen belirtiler: derealizasyon, depersonalizasyon, hiperakuzi, ekstremitelerde uyuşma ve karıncalanma; ışık, ses ve fiziksel temasa aşırı duyarlılık veya halüsinasyonlar. Yoksunluk semptomlarının görülme riski ilacın aniden kesilmesinden sonra daha yüksek olduğundan ilacın birden kesilmesinden kaçınılmalı ve tedavi - çok kısa süre uygulanmış olsa dahi - günlük dozun kademeli olarak azaltılması ile sonlandırılmalıdır.

Bebeklerde ve küçük çocuklarda RİVOCLON tükürük ve bronş salgılarının artmasına sebep olabilir. Bu nedenle solunum yolunun açık tutulmasına özel dikkat gösterilmelidir.

Solunum sistemi (Örn. kronik obstrüktif akciğer hastalığı) ya da karaciğerle ilgili daha önceden mevcut hastalığı olanlarda ve santral etkili diğer ilaçlarla ya da antikonvülsan (Antiepileptik) ilaçlarla tedavide olan hastalarda RİVOCLON dozu bireysel gereksinimlere göre dikkatli bir şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Bu tip tüm ilaçlar gibi RİVOCLON da doza, uygulama ve bireysel duyarlılığa bağlı olarak hastanın reaksiyonlarını (Örn. araç kullanma yeteneği, trafikteki davranışlar) değiştirebilir (bkz. Bölüm 4.7).

Klonazepamın metabolitleri böbrekler yoluyla itrah edilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

RİVOCLON dahil antikonvülsan ilaçlar epileptik hastalarda aniden kesilmemelidir; çünkü status epileptikus tablosunun ortaya çıkmasına neden olabilir. Klinisyenin kararına göre dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi gerektiğinde bu kademeli olarak yapılmalıdır.

Depresyon ve/veya intihar girişimi öyküsü olan hastalar yakın gözetim altında tutulmalıdır.

RİVOCLON gibi antiepileptik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Porfiri:
Porifirisi olan hastalarda, klonazepam dikkatli kullanılmalıdır; çünkü porfirojenik etkisi olabilir.

RİVOCLON susuz laktoz ihtiva eder. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
RİVOCLON, antiepileptik ilaçların biri veya birkaçı ile birlikte verilebilir. Ancak hastanın tedavi rejimine bir ilacın eklenmesine tedaviye yanıtın dikkatle değerlendirilmesi eşlik etmelidir.

RİVOCLON diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, özellikle de hidantoinler veya fenobarbitaller ve bunları içeren kombinasyonlarla, sedasyon ve apati gibi yan etkiler ve toksisite daha belirgin olabilir. Bu durum tedavinin başlangıç evresinde dozun dikkatli bir şekilde ayarlanmasını gerektirmektedir. RİVOCLON ve sodyum valproat kombinasyonu nadiren absans status epileptikus gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Her ne kadar bazı hastalar bu ilaç kombinasyonlarını tolere edip, fayda sağlayabilse de bu potansiyel tehlike, kullanımları düşünüldüğünde dikkate alınmalıdır.

Farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimleri
Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve valproat gibi antiepileptik ilaçlar, kombine tedavi sırasında klonazepamın klerensini artırabilir ve bu şekilde klonazepamın plazma konsantrasyonlarını düşürebilirler.

Klonazepamın kendisi kendi metabolizmasından sorumlu olan enzimleri indüklemez.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri sertralin ve fluoksetin, klonazepam ile eş zamanlı uygulandıklarında klonazepamın farmakokinetiğini etkilemezler.

Simetidin gibi bilinen hepatik enzim inhibitörlerinin benzodiazepinlerin klerensini azalttığı ve etkilerini artırabileceği ve rifampisin gibi bilinen hepatik enzim indüktörlerinin benzodiazepinlerin klerensini artırabileceği gösterilmiştir.

Fenitoin veya primidon ile eşzamanlı tedavide, bu iki maddenin serum konsantrasyonlarında bir değişim, genellikle bir artış nadiren gözlenmiştir.

Farmakodinamik ilaç-ilaç etkileşimleri
Klonazepamın valproik asilde kombinasyonu bazen petit mal status epileptikusa neden olabilir.

RİVOCLON, alkol gibi santral etkili depresanlar ile birlikte uygulandığında sedasyon, solunum ve hemodinamik durum üzerindeki etkiler artabilir.

RİVOCLON alan hastalar alkolden kaçınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Alkol gibi diğer santral sinir sistemi depresanları ile ilgili uyarılar için Bölüm 4.9'a bakınız.

RİVOCLON ve diğer santral etkili ilaçlar - örneğin, diğer antikonvülsan (Antiepileptik) ilaçlar, anestezikler, hipnotikler, psikoaktif ilaçlar ve kas gevşeticiler yanında bazı analjezikler - ilaç etkilerinin karşılıklı olarak artmasına neden olabilir. Bu, özellikle alkol varlığında

geçerlidir. Santral etkili ilaçlarla kombinasyon tedavisinde, optimum etkiyi elde etmek için her bir ilacın dozu ayarlanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
RİVOCLON'un doğum kontrolü (kontrasepsiyon) üzerinde etkisi ile ilgili veri bulunmamaktadır. RİVOCLON gerekli olmadıkça çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar tarafından kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
RİVOCLON gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Preklinik çalışmalara bakıldığında klonazepamın konjenital malformasyon oluşturma ihtimalinin olabileceği göz ardı edilemez. Epidemiyolojik değerlendirmelerde antikonvülsan ilaçların teratojen olabildiğine dair veriler vardır. Buna karşılık yayımlanmış epidemiyolojik raporlara bakılarak yeni doğandaki kusurlardan hangi ilaç ya da ilaç kombinasyonunun sorumlu olduğunu saptamak zordur. Ayrıca, ilaç tedavisindense genetik faktörler ya da epileptik durumun kendisi gibi diğer faktörlerin de doğum kusurlarında daha önemli rol oynama olasılığı vardır. Bu koşullar altında ancak ilacın potansiyel yararı fetüse olan riskinden fazla olduğu durumlarda uygulanmalıdır.

Gebelik sırasında, RİVOCLON yalnızca zorlayıcı bir endikasyonu varsa kullanılmalıdır. Gebeliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sırasında yüksek dozların verilmesi, doğmamış bebekte kalp atım düzensizliklerine, yenidoğanda ise hipotermi, hipotoni, hafif solunum depresyonu ve beslenme bozukluğuna neden olabilir. Gerek hamilelik durumunun gerekse ilacın aniden kesilmesinin, epilepsinin şiddetlenmesine neden olabileceği unutulmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Klonazepam sadece küçük miktarlarda anne sütü ile atılmasına rağmen RİVOCLON ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır. Eğer RİVOCLON'un zorlayıcı bir endikasyonu varsa emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Sıçanlarda fertilite ve genel reproduktif performansı değerlendiren çalışmalar, 10 ve 100 mg/kg/gün'lük dozlarda, azalmış gebelik oranı ve yavruların sağ kalımında azalma göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Klonazepam, öneriler doğrultusunda kullanılsa bile, araç veya makineyi kullanma yeteneğini etkileyecek kadar reaksiyonları yavaşlatır. Bu etki, alkol kullanımı ile artmaktadır.

Bu nedenle, tercihen tedavi boyunca veya en azından tedavinin ilk birkaç gününde araç kullanma, makine kullanma veya diğer tehlikeli aktivitelerden kaçınılmalıdır. Bu konudaki karar, hastanın doktoru tarafından ve hastanın tedaviye yanıtı ve gereken doz göz önüne alınarak verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaksi
Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor: Çocuklarda, izole vakalarda sekonder seks karakterlerinin geri dönüşümlü olarak erken gelişmesi (inkomplet puberte prekoks)

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Libido kaybı
Bilinmiyor: Konsantrasyon bozukluğu, huzursuzluk, konfüzyon durumu, oryantasyon bozukluğu

RİVOCLON ile tedavi edilen hastalarda depresyon ortaya çıkabilir; ancak depresyon altta yatan hastalıkla da ilişkili olabilir.

Aşağıdaki paradoks reaksiyonlar gözlenmiştir:
Eksitabilite, irritabilite, saldırgan davranışlar, ajitasyon, sinirlilik, düşmanca davranışlar, anksiyete, uyku bozuklukları, kabuslar ve yaşanırcasına rüyalar

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Somnolans, musküler hipotoni, baş dönmesi, sersemlik, ataksi, reaksiyonlarda yavaşlama

Bu istenmeyen etkiler, nispeten yaygın olarak ortaya çıkar ve genellikle geçicidir ve tedavinin seyri esnasında veya doz azaltılınca spontan olarak kaybolurlar. Tedavinin başlangıcında dozun yavaş yavaş artırılması ile kısmen önlenebilirler.

Seyrek: Baş ağrısı
Bilinmiyor: Özellikle uzun süreli ve yüksek doz tedavide dizartri, hareketlerin koordinasyonunda azalma, ataksi ve nistagmus gibi geri dönüşümlü bozukluklar

Terapötik dozlarda benzodiazepin kullanımında anterograd amnezi oluşabilir (yüksek dozlarda risk artar). Amnestik etkiler, uygunsuz davranışla birlikte olabilir.

Belli epilepsi formlarında, uzun süreli tedavide nöbetlerin sıklığında artış olasıdır.

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Özellikle uzun süreli ve yüksek doz tedavide geri dönüşümlü görme bozuklukları (diplopi)

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Kalp durmasını içeren kalp yetmezliği

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Solunum depresyonu

Bebeklerde ve küçük çocuklarda RİVOCLON tükürük ve bronş salgılarının artmasına sebep olabilir. Bu nedenle solunum yolunun açık tutulmasına özel dikkat gösterilmelidir.

Gastrointestinal hastalıklar
Seyrek: Bulantı, epigastrik semptomlar

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Seyrek: Ürtiker, kaşıntı, deri döküntüsü, geçici alopesi, pigmentasyon değişiklikleri

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Kas güçsüzlüğü

Bu istenmeyen etki, nispeten yaygın olarak ortaya çıkar ve genellikle geçicidir ve tedavinin seyri esnasında veya doz azaltılınca spontan olarak kaybolurlar. Tedavinin başlangıcında dozun yavaş yavaş artırılması ile kısmen önlenebilirler.

Böbrek ve idrar hastalıkları
Seyrek: Üriner inkontinans

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Seyrek: Erektil disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Yorgunluk (bitkinlik, halsizlik)

Bu istenmeyen etki, nispeten yaygın olarak ortaya çıkar ve genellikle geçicidir ve tedavinin seyri esnasında veya doz azaltılınca spontan olarak kaybolurlar. Tedavinin başlangıcında dozun yavaş yavaş artırılması ile kısmen önlenebilirler.

İrritabilite gibi paradoks reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Psikiyatrik hastalıklar).

Araştırmalar
Seyrek: Trombosit sayısında azalma

Yaralanma ve zehirlenme
Bilinmiyor: Düşme ve kırık riskinde artış (yaşlı hastalarda)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Semptomlar
Benzodiazepinler, yaygın olarak uyuşukluk, ataksi, dizartri ve nistagmusa neden olur. RİVOCLON'un aşırı dozu, ilaç tek başına alındığında nadiren yaşamı tehdit eder; fakat arefleksi, apne, hipotansiyon, kardiyorespiratuar depresyon ve komaya yol açabilir. Koma, ortaya çıktığında birkaç saat sürer; ama özellikle yaşlı hastalarda, daha uzun süreli ve dönemsel olabilir. Benzodiazepinlerin solunumu depresyonu etkileri solunum yolu hastalıkları olan hastalarda daha ciddidir. Benzodiazepinler, alkol gibi diğer santral sinir sistemi depresanlarının etkilerini artırırlar.

Tedavi
Hastanın hayati fonksiyonları izlenmeli ve hastanın klinik durumunun gerektirdiği destek tedavi başlatılmalıdır. Özellikle kardiyorespiratuar etkiler veya santral sinir sistemi etkileri için hastalar semptomatik tedaviye gereksinim duyabilirler.

Uygun bir yöntem örneğin 1-2 saat içinde aktif kömür ile tedavi kullanılarak, ilacın daha fazla absorpsiyonu önlenmelidir. Aktif kömür kullanılacaksa, uyuşmuş hastalarda solunum yolunun korunması zorunludur. Birden fazla ilaç alımı durumunda, mide lavajı düşünülebilir; ancak bu rutin bir önlem değildir.

Santral sinir sistemi depresyonu şiddetli ise, bir benzodiazepin antagonisti olan flumazenilin kullanımı düşünülmelidir. Bu ilaç, sadece yakından gözetim altında tutulan durumlarda nadiren kullanılır. İlacın yarılanma ömrü kısadır (Yaklaşık bir saat). Bu nedenle flumazenil uygulanan hastalarda, etkiler hafifledikten sonra gözetim gerekecektir. Nöbet eşiğini azaltan ilaçların varlığında (Örn. trisiklik antidepresanlar) flumazenil çok dikkatli kullanılmalıdır. Kullanmadan önce flumazenil hakkında bilgi edinilmelidir. Flumazenil, birden fazla doz aşımında veya diyagnostik olarak kullanılmamalıdır.

Uyarı: Benzodiazepin antagonisti olan flumazenil, benzodiazepinler ile tedavi edilen epilepsi hastalarında endike değildir. Bu hastalarda benzodiazepin etkisinin antagonize edilmesi nöbetlere neden olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, benzodiazepin türevleri
ATC kodu: N03AE01

Etki mekanizması:
Klonazepam, benzodiazepinlerde yaygın görülen farmakolojik özellikler gösterir. Bunlar antikonvulsif, sedatif, kas gevşetici ve anksiyolitik etkilerdir. Klonazepamın serotonin üzerinde ilave bir etkisinin olduğunu gösteren hayvan verileri olmasına rağmen, diğer benzodiazepinlerde olduğu gibi bu etkilerin, esas olarak post-sinaptik GABA aracılı inhibisyon ile düzenlendiği düşünülür. Hayvan verileri ve insanda yapılan elektroensefalografik araştırmalar, klonazepamın, paroksismal aktivitenin birçok tipini (absans nöbetlerde (Petit mal) diken ve dalga deşarjı, yavaş dalga diken, jeneralize dalga diken, temporal veya diğer lokasyonlardan dikenler ve düzensiz dalga dikenler) hızlı bir şekilde baskıladığını göstermiştir.

Jeneralize EEG anomalileri fokal anomalilere göre daha düzenli bir şekilde baskılanır. Bu bulgulara göre klonazepamın, jeneralize ve fokal epilepsilerde yararlı etkileri vardır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
Klonazepam, RİVOCLON tabletlerin oral uygulanmasından sonra hızla ve hemen hemen tam olarak emilir. Klonazepamda plazma doruk konsantrasyonlarına 1-4 saat içinde erişilir. Absorbsiyon yarılanma ömrü yaklaşık 25 dakikadır. Mutlak biyoyararlanım %90'dır. RİVOCLON tabletler, klonazepamın absorpsiyon derecesi açısından oral solüsyonla biyoeşdeğerlik gösterirken, absorpsiyon hızı tabletler için biraz daha yavaştır.

Günde bir kez doz rejimi için klonazepamın kararlı durum plazma konsantrasyonları, tek bir oral doz sonrasındakinin üç kat daha yüksektir; günde iki ve üç kere uygulanan doz rejimlerinin öngörülen birikim oranları sırasıyla 5 ve 7'dir. Günde üç kere 2 mg olarak verilen çoklu oral dozlardan sonra, klonazepamın doz öncesi kararlı durum plazma konsantrasyonları ortalama olarak 55 ng/mL olmuştur. Klonazapamın hedef antikonvülsan plazma konsantrasyonları 20 ila 70 ng/mL arasında değişkenlik gösterir.

İ.M. uygulamadan sonra klonazapam maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saatte ulaşır ve klonazapamın mutlak biyoyararlanımı %93'tür. Klonazapamın i.m. uygulanmasından sonra absorpsiyon profillerinde nadiren düzensizlikler gözlenmiştir.

Dağılım:
Klonazepam, çeşitli organlara ve vücut dokularına çok hızlı dağılır ve beyin yapıları tarafından öncelikle alınır.

Dağılım yarılanma ömrü yaklaşık olarak 0.5-1 saattir. Dağılım hacmi 3 L/kg'dır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %82-86'dır.

Biyotransformasyon:
Klonazepam, 7-amino-klonzepama indirgenerek ve 7-asetamino-klonazepama N-asetilasyon ile büyük oranda metabolize olur. C-3 pozisyonunda hidroksilasyon da gerçekleşir. Klonazepamın farmakolojik olarak inaktif metabolitlere nitro indirgenmesinde hepatik sitokrom P-450 CYP 3A4 işlev görür.

Metabolitler, idrarda hem serbest, hem de konjuge (Glukuronid ve sülfat) bileşikler olarak bulunur.

Eliminasyon:
Klonazepamın ortalama eliminasyon yarılanma ömrü 30-40 saattir. Klerens 55 mL/dakikadır.

Dozun %50-70'i idrarla ve %10-30'u dışkıyla metabolit olarak atılır. Uygulanan dozun %2'sinden daha azı değişmemiş klonazepam halinde idrarla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Klonazepamın plazma konsantrasyonu-doz ilişkisi doğrusaldır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek hastalığı klonazepamın farmakokinetiğini etkilemez. Farmakokinetik kriterlere göre böbrek hastalığı olan kişilerde doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer hastalığının klonazepamın farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda klonazepamın farmakokinetiği belirlenememiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Yeni doğanlarda eliminasyon yarılanma ömrü ve klerens değerleri erişkinler için rapor edilenlerle aynı oranlardadır. Çocuklarda, eliminasyon kinetiği erişkinlerde gözlenenle benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Karsinojenisite:
Kloanzepam ile 2 yıllık karsinojenisite çalışması yürütülmemiştir. Ancak, sıçanlarda yapılan 18 aylık kronik bir çalışmada, test edilen en yüksek dozda (300 mg/kg/gün) tedavi ile ilişkili histopatolojik değişiklikler görülmemiştir.

Mutajenisite:
İn vitro veya konak aracılı metabolik aktivasyona sahip bakteriyel sistemleri kullanan genotoksisite testleri, klonazepam için genotoksik bir eğilim göstermemiştir.

Fertilite bozukluğu:
Sıçanlarda fertilite ve genel reproduktif performansı değerlendiren çalışmalar, 10 ve 100 mg/kg/gün'lük dozlarda, azalmış gebelik oranı ve yavruların sağ kalımında azalma göstermiştir.

Teratojenisite:
Organogenez esnasında, sırası ile 20 veya 40 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda, oral klonazepam uygulamasını takiben ya farelerde ya da sıçanlarda advers maternal veya embriyo-fetal etkiler gözlenmemiştir.

Çeşitli tavşan çalışmalarında, klonazepamın 20 mg/kg/gün dozda uygulamasını takiben düşük, dozla ilişkili olmayan benzer bir malformasyon modeli (Yarık damak, açık göz kapakları, sternal füzyon ve ekstremite kusurları) insidansı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz (sığır sütü kaynaklı)
Prejelatinize nişasta 1500 LM
Mikrokristalin selüloz 112
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak 30 mL beyaz opak şişe, çocuk korumalı plastik kapak ve 1 g silika jel hazne kullanılmıştır. Şişeler karton kutular içerisine paketlenir. Bir kutu içerisinde 30 tablet içeren bir adet şişe kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7.RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 Kat: 1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24
E-mail:saba@sabailac.com.tr

8.RUHSAT NUMARASI
2019/264

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 09.05.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ