

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Antelepsin® 0,25  
Антелепсин® 0,25

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 0,25 mg clonazepam като лекарствено вещество.

### 3. Лекарствена форма

Таблетка

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Клинични форми на епилепсия при новородени, деца и възрастни, особено абсанси, включително атипични абсанси, първично или вторично генерализирани тонично-клонични пристъпи, тонични или клонични пристъпи, прости или комплексни парциални пристъпи, различни форми на миоклонични пристъпи.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Антелепсин се дозира индивидуално съобразно възрастта, терапевтичния отговор и толерантността на всеки пациент. За избягване на нежеланите лекарствени реакции в началото на лечението, дозата трябва да се покачва постепенно до достигане на терапевтичната дневна доза, препоръчителна за пациента. Максималната начална дневна доза за деца и възрастни е: 0,25 mg за деца до 5 години, 0,5 mg за останалите деца и болни в напреднала възраст и 1 mg за възрастни. Необходимата терапевтична доза трябва да бъде достигната в рамките на 2 до 4 седмично лечение.

Дневната доза, която се препоръчва съобразно възрастта е посочена в таблицата. Тези дозировки трябва да бъдат разделени на 3 до 4 единични дози, давани през деня.

Кърмачета	0,5 до 1 mg	2 – 4 табл.
Ранна детска възраст	1 до 3 mg	4 - 12 табл.
Училищна възраст	3 до 6 mg	*
Възрастни	3 до 6 (до 8) mg	*

\* За по-високите дозировки са подходящи таблетките, съдържащи 1 mg лекарствено вещество.

Таблетките се приемат цели, с малко течност. Продължителността на приложението зависи от диагнозата и индивидуалния отговор на всеки пациент.

Преди спиране на лекарствения продукт е необходима консултация с лекуващия лекар във всеки отделен случай.

Терапията се прекъсва с постепенно намаляване на дозата, тъй като внезапното спиране на приема на лекарствения продукт може да предизвика нови пристъпи и симптоми на отнемане.

#### 4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към бензодиазепини или към някои от помощните вещества на лекарствения продукт.
- Миастения гравис.
- Остра интоксикация с централно потискащи лекарствени продукти и алкохол.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-6227/23.10.02.

626/08.10.2002




- Известна зависимост към лекарствени продукти, наркотици и алкохол.
- Остра тясноъгълна глаукома.

При пациенти с тежки чернодробни увреждания (напр. холестатичен иктер), нарушена чернодробна и бъбречна функция, атаксия, агнея по време на сън, тежка хронична дихателна недостатъчност (хиперкапния) и пациенти в напреднала възраст (намален толеранс, удължено елиминиране, особено при кардио-респираторна инсуфициенция), лекарственият продукт следва да бъде прилаган с предпазливост.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Поради опасност от поява на гърчове на отнемането, лечението се преустановява много бавно (виж т. 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

Приложение при възрастни: данните от клиничните проучвания за това, дали има разлика в отговора към лечение с клоназепам при млади и възрастни пациенти са противоречиви. По принцип лечението с клоназепам при възрастни трябва да се започне предпазливо и с ниска доза. Това се обяснява с факта, че при възрастните пациенти се срещат по-често нарушения на чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, наличие на други заболявания и съответното им лечение.

Тъй като клоназепам се метаболизира в черния дроб, възможно е чернодробните заболявания да нарушат елиминацията на клоназепам. Метаболитите на клоназепам се екскретират чрез бъбреците. За да се избегне ексцесивната акумулация, клоназепам трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с нарушена бъбречна функция. Тъй като при възрастните пациенти е по-вероятно да е налице нарушена бъбречна или чернодробна функция, е необходим внимателна преценка на тези функции при избора на дозата клоназепам.

При появата на остра интермитентна порфирия и неконтролирана тясноъгълна глаукома, лечението трябва да се преустанови.

При продължителна терапия е необходим периодичен контрол на кръвната картина и функцията на черния дроб.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

При комбинация с други антиепилептични лекарствени продукти, дозата на всеки един тях трябва да бъде определена отново, в съответствие с постигането на желания терапевтичен ефект. Поради потискане на метаболизма на фенитоин, клоназепам може да повиши серумното му ниво до токсични стойности. Ефектът на примидон се усилва от клоназепам. Индукторите на цитохром Р-450, като фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, теофилин и трициклични антидепресанти, индуцират метаболизма на клоназепам, което понижава плазмените му нива с около 30 %, но увеличава нежеланите му лекарствени реакции.

В единични случаи на комбинация с валпроат се наблюдава провокиране на пристъпи. Комбинацията с алкохол причинява взаимно засилване на действието. Тъй като алкохолът може да наруши терапевтичния резултат или да предизвика непредсказуеми нежелани лекарствени реакции, той е строго забранен по време на лечението с Антелепсин.

Потискането на ЦНС от бензодиазепините може да се потенцира от анестетици, хипнотици, аналгетици, барбитурати, фенотиазини, тиоксантени, бутирофенони, инхибитори на MAO, трициклични антидепресанти и др. антиконвулсивни лекарствени продукти.

При едновременен прием на клоназепам с MAO-инхибитори може да се наблюдава намаление на кръвното налягане, седация и потискане на дишането.



Протеазни инхибитори, като амиодарон, ритонавир, могат да предизвикат лекарствена токсичност.

Симетидин, дисулфирам, макролидни антибиотици (като еритромицин), рифампицин, омепразол и перорални контрацептиви инхибират оксидативния метаболизъм на клоназепам в черния дроб, увеличават плазмената му концентрация и засилват ефектите му.

Ранитидин не повлиява значително фармакокинетиката на клоназепам. Флуоксетин също не променя значително фармакокинетиката на клоназепам.

Въпреки че липсват клинични проучвания за влиянието на цитохромите P-450 3A върху метаболизма на клоназепам, инхибиторите на тази ензимна система, особено пероралните антифугални лекарствени продукти, трябва да се прилагат предпазливо при пациенти, третирани с клоназепам. Кетоконазол може да предизвика засилване на клиничните ефекти и нежеланите лекарствени реакции на клоназепам.

Препоръчва се да се избягва употребата на кафе и други продукти, съдържащи кофеин (безалкохолни напитки, шоколад), тъй като това може да попречи на получаването на желаните лекарствени ефекти.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма значителна разлика в честотата на конгениталните малформации у децата на лекувани, в сравнение с нелекувани епилептични, но несъмнено е по-висока в сравнение с децата, родени от здрави майки.

При забременяване не трябва да се преустановява необходимата антиепилептична терапия.

Всяка бременност при пациентки, страдащи от пристъпи, може да представлява риск за майката и детето. Лечението може да увеличи този риск. Ето защо при желание за раждане на дете или при налична ранна бременност, жените, подложени на лечение с клоназепам, трябва незабавно да бъдат консултирани с лекуващия лекар. Той взема решение как да бъде продължено лечението, преценявайки риска и ползата за майката и детето. В ранните седмици от бременността дозата трябва да бъде адаптирана към новата ситуация и да се поддържа колкото е възможно по-ниска между 20- и 40-ден на бременността.

За по-нататъшно намаляване на риска, трябва да се избягва комбинирано лечение с други лекарствени продукти през този период.

Приложението на клоназепам по време на бременността може да предизвика "floppy infant syndrom" (синдром на отпуснатото кърмаче) или симптоми на отнемането у новороденото.

Клоназепам се излъчва с майчиното мляко. Възможни са смущения в гълтането и седация на кърмачето, затова кърменето трябва да се спре.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори и приложен в съответствие с инструкциите, този лекарствен продукт може да промени реактивността до такава степен, че способността за шофиране и управление на машини да бъде значително нарушена. Това е от особена важност при комбинация с алкохол, в началото на лечението или допълнителен прием на други централно действащи лекарствени вещества.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

*Неврологични и психиатрични:* профилът на нежеланите лекарствени реакции е подобен при различните бензодиазепини. Проблем представляват най-вече дозозависимите нежелани лекарствени реакции върху ЦНС, които се срещат в повечето случаи при високи крайни дозировки и са свързани до голяма степен с времето за

постигане на терапевтична доза и продължителността на терапията. Те могат да бъдат намалени или избегнати чрез ниски начални дози, постепенно покачващи се до оптималните такива (ако е необходимо също редукция на дозата). Повечето от нежеланите лекарствени реакции се срещат в началото на терапията и намаляват с продължаване на лечението.

Често се появяват умора, сомнолентност, нежелана седация, замаяност, отпадналост и атаксия.

Най-общо, клоназепам повлиява позитивно поведенческите разстройства у епилептиците. Възможно е обаче да бъдат наблюдавани и парадоксални реакции (остро състояние на ажитация, изблик на ярост, психози, инсомнии).

Понякога се наблюдава провокиране на клонично-тонични пристъпи.

Също така не могат да бъдат изключени някои нежелани лекарствени реакции, познати при другите бензодиазепини - нежелана антероградна амнезия, обърканост. Рядко се наблюдават депресивно настроение, нарушено зрение, смутена артикулация, спадане на кръвното налягане и реакции на свръхчувствителност.

Комбинацията с фенобарбитал или примидон засилва споменатите нежелани лекарствени реакции.

Възможно е развитието на толеранс, като в тези случаи пристъпите се подновяват.

Подобно на другите бензодиазепини, клоназепам също носи риск от развитие на психическа и физическа зависимост, особено при продължително лечение с високи дози.

Поради риск от поява на гърчове при внезапно спиране, приложението на лекарствения продукт трябва да бъде преустановено много бавно. Това важи също и при явна неефективност. Могат да се срещнат и други симптоми на отнемане, като лека дисфория, нарушения на съня, абдоминални и мускулни спазми, повръщане, изпотяване, треперене.

*Респираторни:* потискане на дишането (особено с обструкция на дихателните пътища и мозъчна увреда), бронхиална хиперсекреция, ринорея, хиперсаливация. Тези нежелани лекарствени реакции се наблюдават най-вече при кърмачета и малки деца (риск от обструкция на дихателните пътища).

*Дерматологични:* могат да се наблюдават алопеция, хирзутизъм, кожен обрив.

*Кардиоваскуларни:* палпитации.

*Гастроинтестинални:* анорексия, обложен език, констипация, диария, сухота в устата, гастрит, увеличаване на апетита и увеличаване на телесното телло до 20 %, гадене, възпаление на венците.

*Генитоуринарни:* ретенция на урина.

Възможно е да се появи ексацербация на остра интермитентна порфирия.

#### 4.9. Предозиране

##### *Симптоми на интоксикация*

Ступор, сънливост, умора, нарушено зрение, атаксия, спадане на кръвното налягане, при високите дози дълбок сън, понякога до безсъзнание, в екстремни случаи с потискане на дишането.

##### *Терапия на интоксикациите*

Пациенти с леки симптоми на интоксикация, трябва да бъдат оставени да спят, при мониториране на циркулацията и дишането.

При поглъщане на големи количества е необходим стомашен лаваж.

Спадането на кръвното налягане може да бъде коригирано с обемно заместване и при възможност интравенозно приложение на норадреналин. В случаите на дихателна недостатъчност, която може да бъде причинена от мускулна релаксация, е необходима асистирана респирация. Морфиновите антагонисти са контраиндигирани. **Важна е**



профилактиката на инфекциите при високорискови, нереактивни тежки интоксикации. В останалите случаи след известно време също се препоръчва специфично антибиотично лечение.

При ретенция на урината е необходима катетеризация. От полза могат да бъдат форсирана диуреза, хемодиализа и, ако е необходимо, трансперитонеална диализа (при екскреторна бъбречна недостатъчност), ако не могат да бъдат изключени смесени интоксикации.

В противен случай трябва да се мониторира дишане, пулс и кръвно налягане.

За компенсирани централно потискащите ефекти, като специфичен антидот може да бъде приложен флумазенил.

## **5. Фармакологични свойства**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

*Фармакотерапевтична група*

Бензодиазепинов дериват

Антиепилептик

Клоназепам има подчертан антиконвулсивен ефект. Подобно на другите 1,4-бензодиазепини, той притежава също седативно, сънотворно, анксиолитично и мускулно релаксиращо действие. Антиконвулсивният ефект се основава на потискане разпространението на спазмогенната активност на епилептогенното огнище в кората на мозъка, таламуса и лимбичните структури, без обаче да потиска самото огнище.

До този момент молекулярният механизъм на действие на бензодиазепините не е напълно известен.

За главен механизъм на действие се смята засилването на GABA-ергичните потискащи ефекти в ЦНС. GABA ( $\gamma$ -аминомаслена киселина) е един от най-важните трансмитери в ЦНС. Всички бензодиазепинови рецептори са функционално свързани с GABA-рецепторите и с хлорен канал (бензодиазепин- GABA-йонофорен комплекс). Стимулацията на бензодиазепиновите рецептори от бензодиазепините води до повишаване на афинитета на GABA към нейните рецептори, което е свързано с последващо отваряне на хлорните йонни канали. Повишеното навлизане на хлорни йони в клетката води до хиперполяризация на съответните неврони, имащо като резултат намалена възбудимост.

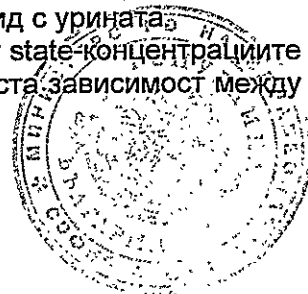
### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните параметри биват повлиявани от различни ендогенни и екзогенни фактори, като възраст, пол, чернодробна функция, заболявания, бременност, лекарствени взаимодействия.

След перорално приложение клоназепам бързо се абсорбира в гастро-интестиналния тракт.

Максимални серумни концентрации се достигат след 2 до 4 часа, в единични случаи от 4 до 8 часа. Благодарение на добрата си мастна разтворимост, се разпределя бързо във всички тъкани. Свързването с плазмените протеини показва относително високи индивидуални различия и възлиза на 45 до 85%. При чернодробния метаболизъм на клоназепам не се образуват фармакологично активни метаболити. Основните метаболити са 7-ацетамино деривати и в по-малко количество 3-хидрокси деривати.

Елиминирането се осъществява през бъбреците под формата на глюкурониди или сулфатни конюгати. По-малко от 1% се екскретира в непроменен вид с урината. Времето на полуелиминиране се движи между 30 и 40 часа. Steady state-концентрациите се достигат след 4 до 6 дни. Както при всички бензодиазепини, чиста зависимост между доза и отговор не може да бъде установена.





### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност*

Виж т.4.9. ("Предозирание").

Студии с животни показват изключително ниска остра токсичност.

#### *Хронична токсичност*

Виж т.4.8. ("Нежелани лекарствени реакции").

Тестовите за хронична токсичност при животни не сочат данни за токсични ефекти.

#### *Карциногенност / мутагенност*

В студиите с животни не са били установени карциногенни или мутагенни ефекти.

#### *Тератогенност*

Проведените изследвания при хора не дават ясни данни за тератогенни ефекти на клоназепам в терапевтични дози. Тъй като клоназепам преминава през плацентата, приложението му по време на бременност трябва да става след внимателно балансиране на риска и ползата. Това е от особено значение през първия триместър на бременността.

### 6. Фармацевтични данни

#### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

calcium lactate pentahydrate	0,50000 mg
lactose monohydrate	80,00000 mg
potato starch	43,40208 mg
gelatin	1,94700 mg
magnesium stearate	1,30000 mg
talc	2,60000 mg
Sicopharm amaranth 85	0,00087 mg
Sicopharm patent blue 80	0,00005 mg

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега няма известни

#### 6.3. Срок на годност

5 години

Лекарственият продукт да не се използва след изтичане срока на годност!

#### 6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 20°C! Да се пази от влага!

#### 6.5. Данни за опаковката

Банка от безцветно стъкло тип III със запушалка от PE.

Големина на опаковката: 50 таблетки, 100 таблетки.

#### 6.6. Инструкции за употреба

Не са приложени

### 7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Leipziger Str. 7-13

D – 01097 Dresden

Postfach 100241

D – 01072 Dresden

Телефон: 0049-351-834-0





Телефакс: 0049-351-834-2199

**8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

Германия: 12/11/779

България: Протокол №438

**9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

Германия: 26.10.1978 г.

България: 1980 г.

**10. Дата на последна актуализация на текста**

Ноември 1999 г.

**По лекарско предписание!**

