

Forma patvirtinta
Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos
prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos
viršininko 2019 m. sausio 16 d. įsakymu Nr. (1.4)1A-88

NACIONALINĖ PROCEDŪRA

VAISTINIO PREPARATO REGISTRACIJOS VERTINIMO PROTOKOLAS

Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės

klonazepamas

R-0242

Registruotojas (pavadinimas ir adresas)	UAB Eletis Pharma Sukilėlių pr. 61-2 LT-49333 Kaunas Lietuva
Gamintojas (-ai), atsakingas (-i) už serijų išleidimą EEE (pavadinimas ir adresas)	UAB Eletis Pharma Sukilėlių pr. 61-2 LT-49333 Kaunas Lietuva
Pakuočių rūšys ir dydžiai	Lizdinė plokštelė: N30
Paraiškos tipas (pagal Direktyvos 2001/83/EB str.)	10.1 str. (generinis)

2. KOKYBĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

2.1. REIKALAVIMAS ATLIKTI INSPEKCIJĄ PRIEŠ REGISTRACIJĄ

Nėra būtinas.

2.2. IŽANGA

Vaistinis preparatas Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti su referenciniu vaistiniu preparatu Rivotril 2 mg tabletės (registruotojas CHEPLAPHARM Pharmaceuticals GmbH, Vokietija). Minėtas vaistinis preparatas Vokietijoje buvo užregistruotas 2003-01-14, registracijos numeris 6246267.00.00.

Vaistinis preparatas siūlomas registruoti įvairių suaugusiųjų ir vaikų epilepsijos rūšių, ypač tipinių absansų (*petit mal*), atipinių absansų, *Lennox - Gastaut* sindromo, miokloninių ir atoninių traukulių priepuolių gydymui. Rekomenduojama didžiausia paros dozė pagal PCS yra 8 mg klonazepamo.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra klonazepamas, kuris aprašyta Europos farmakopėjoje.

Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė galiojantį klonazepamo kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Leidimas naudotis šiuo sertifikatu yra pateiktas.

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas, kad veiklioji medžiaga klonazepamas gaminamas pagal GGP reikalavimus pateiktas.

2.3. VEIKIOJI MEDŽIAGA (BENDROJO TECHNINIO DOKUMENTO (TOLIAU – CTD) 3.2S)

2.3.1. Bendroji informacija (CTD 3.2.S.1)

S.1.1. Nomenklatūra

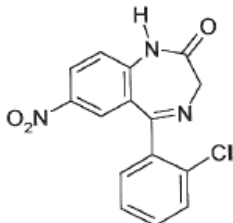
INN: Klonazepamas

Cheminis pavadinimas: 5-(2-chlorophenyl)-7-nitro-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one.

CAS Nr. [1622-61-3]

S.1.2. Struktūra

Struktūrinė formulė:



Molekulinė formulė:

$C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Santykinė molekulinė masė (M_r):

315,72

S.1.3 Bendrosios savybės

Balti ar gelsvi kristaliniai milteliai, praktiškai netirpūs vandenyje, labai nedaug tirpūs metanolyje ir etanolyje.

Polimorfizmas: klonazepamas nepasižymi polimorfizmu

Disociacijos konstanta: pKa yra 1.5; 10.5

Lydomosi temperatūra: 239°C

Optinis sukimas: klonazepamas nepasižymi optiniu aktyvumu

2.3.2. Gamyba (CTD 3.2.S.2)

S.2.1. Gamintojas (-ai)

Duomenys pateikti.

Kvalifikuoto asmens patvirtinimas dėl veikliosios medžiagos gamintojo atitikimo GGP reikalavimams pateiktas.

S.2.2 Gamybos proceso ir kontrolės aprašymas

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė klonazepamo kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikatą. Šią informaciją įvertino EDQM.

S.2.3 Medžiagų kontrolė

S.2.4 Kritinių priemonių ir tarpinių produktų kontrolė

S.2.5 Validacijos ir/ar įvertinimo procesas

S.2.6 Gamybos proceso raida

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė klonazepamo kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikata. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.3. Apibūdinimas (CTD 3.2.S.3)

S.3.1. Struktūros ir kitų charakteristikų patvirtinimas

S.3.2. Priemaišos

Duomenų pateikti nereikia, kadangi gamintojas pateikė klonazepamo kokybės atitikties Europos Farmakopėjai sertifikata. Šią informaciją įvertino EDQM.

2.3.4. Vaistinės medžiagos kontrolė (3.2.S.4)

S.4.1. Specifikacija

Veikliosios medžiagos specifikacija atitinka Europos farmakopėjos ir CEP reikalavimus.

S.4.2. Analizės metodikos

Gatavo produkto gamintojo specifikacijos parametrų kontrolei naudojamos CEP ir Europos Farmakopėje straipsnyje reglamentuojamos analitinės procedūros.

S.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Klonazepamo analitinės procedūros, kurias taiko gatavo produkto gamintojas, atitinka Ph. Eur. klonazepamo monografijos ir CEP reikalavimus.

S.4.4. Gamybos serijos analizės

Byloje pateikti dviejų serijų veikliosios medžiagos gamintojo ir trijų serijų gatavo produkto gamintojo klonazepamo analizės sertifikatai. Veikliosios medžiagos gamintojo ir gatavo produkto gamintojo serijų analizės duomenys atitinka veikliosios medžiagos klonazepamo specifikacijos reikalavimus.

S.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Veikliosios medžiagos gamintojo klonazepamo specifikacija sudaryta pagal Ph. Eur. klonazepamo monografijos ir CEP reikalavimus. Papildomai pagal Ph. Eur. atliekama mikrobinio užterštumo kontrolė.

2.3.5. Pamatiniai standartai ar medžiagos (3.2.S.5)

Referencinių standartų analizės sertifikatai pateikti, jų kokybė yra tinkama.

2.3.6. Talpyklės uždarymo sistema (3.2.S.6)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi pateiktame klonazepamo atitikties Europos farmakopėjai sertifikate yra įtraukta talpyklė, kurią įvertino EDQM. Klonazepamas yra supakuotas į polietileno maišus, sudėtus į polietileno statinę.

2.3.7. Stabilumas (3.2.S.7)

Duomenų pateikti nereikia, kadangi pateiktame klonazepamo atitikties Europos farmakopėjai sertifikate yra nurodytas 5 metų pakartotinio testavimo periodas, kai veiklioji medžiaga laikoma 3.2.S.6. skyriuje aprašytoje talpyklėje.

2.4. GATAVAS VAISTINIS PREPARATAS (CTD 3.2.P.1)

2.4.1. Vaistinio preparato aprašymas ir sudėtis (CTD 3.2.P.1)

P.1.1. Vaistinio preparato aprašymas:

Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „CL2“, o kitoje – kryžminė laužimo vagelė. Tabletę galima padalyti į lygias dozes.

P.1.2. Vaistinio preparato sudėtis:

Vienoje tabletėje yra 2 mg klonazepamo.

Pagalbinės medžiagos nurodytos PCS 6.1 skyriuje.

Vaistinio preparato pakuotė: AL- PVC-PVDC lizdinė plokštelė.

2.4.2. Farmacinis pagrįstumas (CTD 3.2.P.2)

P.2.1. Vaistinio preparato sudedamosios medžiagos

P.2.1.1. Vaistinė medžiaga

Registruojamo vaistinio preparato sudėtyje yra klonazepamas, aprašytas Europos farmakopėje, Britanijos farmakopėje bei JAV farmakopėje.

BCS tirpumas: literatūros duomenimis klonazepamas priklauso BCS II klasei.

Klonazepamo molekulinė formulė: $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Santykinė molekulinė masė: 315,72

Išvaizda: balti ar gelsvi kristaliniai milteliai

Tirpumas: praktiškai netirpūs vandenyje, labai nedaug tirpūs metanolyje ir etanolyje.

Lydomosi temperatūra: 239°C

Dalelių dydis klonazepamo dalelių dydis nustatytas lazerinės difrakcijos metodu. Veikliosios medžiagos specifikacijoje reglamentuojamas šis dalelių dydis: d(0,9): mažiau kaip 10 μm.

Optinis izomerizmas: klonazepamas neturi izomerijos, nes molekulėje nėra chiralinio centro.

Higroskopiškumas: nehigroskopiškas

Disociacijos konstanta (pKa): pK1: 1.5, pK2: 10.5

Polimorfizmas: klonazepamas nepasižymi polimorfizmu.

Veikliosios medžiagos degradacijos produktų tyrimo santrauka:

Apibendrinus tyrimų duomenis nustatyta, kad klonazepamas veikiamas drėgmės nesuyra, aukštos temperatūros poveikyje neskylla, tačiau veikiamas UV ir fluorescencinės šviesos, esant rūgštinei ir šarminei aplinkai, taip pat jį oksiduojant, skylla (atsiranda degradacijos produktai).

Veikliosios medžiagos savybių rizikos vertinimas

Remiantis veikliosios medžiagos fiziko-cheminėmis savybėmis pateiktas pradinis veikliosios medžiagos kokybės parametrų rizikos vertinimas, siekiant nustatyti kiekvieno parametro galimą rizikos laipsnį vaistinio preparato kritiniams kokybės parametrams (CQA). CQA apėmė veikliosios medžiagos kiekybės, turinio vienodumą, tirpimo ir priemaišų tyrimą:

P.2.1.2. Pagalbinės medžiagos

Gatavo produkto sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos yra gerai žinomos ir plačiai taikomos farmacijos pramonėje kietų farmacinių formų gamyboje. Pagalbinių medžiagų kokybė yra kontroliuojama pagal Europos farmakopėjos reikalavimus, įskaitant ir funkcines charakteristikas.

Suderinamumo tyrimas

Pagalbinių medžiagų suderinamumas su veikliąja medžiaga buvo patvirtintas tyrimuose. Veikliosios medžiagos ir pagalbinių medžiagų mišiniai 4 savaites buvo veikiami temperatūros ir drėgmės sąlygomis, Gauti rezultatai patvirtina, kad klonazepamas su siūlomomis pagalbinėmis medžiagomis yra suderinamas (nebuvo nustatyta jokių degradacijos produktų).

P.2.2. Vaistinis preparatas

P.2.2.1. Formuluočių sukūrimas

Vaistinio preparato sukūrimo raidos duomenys byloje pateikti. Pagrindinis tikslas – sukurti generinį vaistinį preparatą, kuris būtų lygiavertis referenciniam vaistiniam preparatui Rivotril 2 mg tabletės (Roche Pharma AG, Vokietija).

Registruojamas gatavas produktas turi būti sukurtas kaip greito atpalaidavimo nedengtos tabletės, kurios terapiniu požiūriu yra lygiavertis inovaciniam produktui. Klonazepamo tablečių monografija yra įtraukta į BP ir JAV farmakopėjas. Kuriant produkto formuluočių kiekviename kūrimo etape, siekiant sumažinti rizikos lygį, buvo atliekamas kritinių kokybės požymių (CQA) rizikos vertinimas.

Tiriamąjį preparatą kokybinė sudėtis yra tokia pati kaip referencinio preparato Rivotril 2 mg tabletės.

Tirpimo in-vitro metodo parinkimas

Klonazepamo tabletės yra aprašytos BP ir USP farmakopėjose. Literatūros duomenimis klonazepamas laikomas blogai tirpia veikliąja medžiaga (priklauso BCS II klasei).

„Sink“ sąlygų tyrimas

Įvertinant „sink“ sąlygas, mažiausiai 3 kartus didesnis veikliosios medžiagos kiekis turi ištirpti tirpimo terpėje, palyginus su veikliosios medžiagos kiekiu esančiu farmacinėje formoje. Todėl, kad pasiekti „sink“ sąlygas 500/900 ml tirpimo terpėje turi ištirpti daugiau kaip 6 mg (2 mg x 3) klonazepamo.

Tirpimo terpės parinkimas

Išgrynintas vanduo buvo pasirinktas kaip tirpimo terpė, atsižvelgus į šiuos kriterijus:

- klonazepamas išgrynintame vandenyje yra stabilus,
- „sink“ sąlygos gali būti pasiekiamos išgryninto vandens terpėje,
- išgrynintą vandenį kaip tirpimo terpę rekomenduoja BP ir USP klonazepamo tablečių monografijos.

Tirpimo prietaiso ir sukimosi greičio pasirinkimas

BP klonazepamo tablečių monografija tirpimo analizei rekomenduoja krepšelinį prietaisą (*basket*) ir 100 aps./min. apsisukimų greitį. USP BP klonazepamo tablečių monografija siūlo mentinį prietaisą (*paddle*) su 75 aps./min. apsisukimų greičiu. Esant 900 ml tirpimo terpei su mentiniu prietaisu ir 50 aps./min. greičiui dėl didelio RSD %, klonazepamo išsiskyrimas yra nepilnas. Todėl tirpimas buvo atliekamas esant 75 aps./min. ir 100 aps./min. greičiui.

Pareiškėjas pateikė tiriamojo preparato Clonazepam 2 mg tabletės bioserijos ir referencinio preparato Rivotril 2 mg tabletės palyginamuosius tirpimo tyrimų duomenis, taikydamas USP tirpimo metodiką (QC tirpimo terpė - išgrynintas vanduo). Tirpimo rezultatai parodė, kad po 45 min. tiriamojo preparato bioserijoje mažiausias veikliosios medžiagos tirpimas buvo 84 %. Apibendrinat tyrimo rezultatus matosi, kad tiek tiriamojo preparato, tiek ir referencinio preparato gautos tirpimo reikšmės atitinka USP klonazepamo tablečių monografijos, taip pat „*Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action*“ kriterijų (ne mažiau kaip 75% (Q) per 45 min.).

Kadangi nustatytas panašumo koeficientas (f_2 reikšmė) buvo mažesnis, negu 50, todėl f_2 reikšmei apskaičiuoti QC terpei su išgrynintu vandeniu pareiškėjas taikė EMA gairėse „*Guideline on the investigation of bioequivalence*“ (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr) pateiktą „*Bootstrapping*“ statistinį modelį.

Tirpimo profilio tinkamumas (angl. discriminatory power)

Atsižvelgiant į tai, kad klonazepamas yra BCS II klasės veiklioji medžiaga, kuriai būdingas blogas tirpimas, tablečių tirpimo greičiui daugiausia įtakos turi tirpinimo kinetika, todėl dalelių dydis yra laikomas kritiniu parametru, kuris gali daryti poveikį veikliosios medžiagos biologiniam prieinamumui. Siekiant įrodyti tablečių analizei sukurto tirpinimo metodo tinkamumą buvo pagamintos trys eksperimentinės serijos su skirtingais veikliosios medžiagos dalelių dydžiais. Tyrimo rezultatai parodė, kad dalelių dydis turi įtakos veikliosios medžiagos tirpimui. Remiantis tyrimo duomenimis, galima teigti, kad pasirinktas tirpimo metodas yra tvirtas, atkuriamas ir tinkamas (diskriminacinis).

Apibendrinant atliktų tyrimų rezultatus Clonazepam 2 mg tablečių rutininei kontrolei klonazepamo tirpimui Tyrimo rezultatai parodė, kad inovacinio preparato tirpimo profilis, esant pH 4,5 acetetiniame buferyje, pH 6,8 fosfatiniame buferyje ir išgrynintame vandenyje yra panašus. 0,1 N HCl terpėje inovacinis preparatas parodė degradacinius pokyčius.

Bioekvivalentiškumo tyrimas

Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti pagal "Guideline on the investigation of bioequivalence" (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1) reikalavimus. Biologinio lygiavertiškumo tyrimai vykdyti su referenciniu vaistiniu preparatu Rivotril 2 mg tabletės ir tiriamuoju preparatu Clonazepam 2 mg tabletės. Bioekvivalentiškumo tyrimuose naudotų tiriamojo preparato ir inovacinio preparato analizės sertifikatai pateikti 5 modulyje.

Padalintų tablečių dozių vienodumo tyrimas

Registruojamose tabletėse yra kryžminė vagelė, leidžianti tabletes padalinti į keturias dalis. Padalintų tablečių dozių vienodumo tyrimas atliktas vadovaujantis Ph.Eur. 5.5 straipsniu „Subdivision of tablets“. Tyrimo tikslas įrodyti, kad tabletės gali būti padalinamos į lygias dvi ar keturias dalis, kurios gali būti vartojamos kaip atskiros dozės. Tyrimas atliktas su 30 tablečių. Tabletė buvo laužoma rankomis, iš perlaužtų kiekvienos tabletės dalių buvo paimama tyrimui tik viena dalis, kita(os) dalis(ys) išmetamos. Perlaužtos tabletės dalis buvo sverama ir apskaičiuojama vidutinė masė.

Atlikto tyrimo duomenimis tabletės galima dalinti į dvi ir keturias dalis. Rezultatai parodė, kad Clonazepam 2 mg tabletės atitinka padalijimo į dvi lygias dozes testą, nes nebuvo rasta nė vienos tabletės, viršijančios 85–115 % vidutinės masės ribą.

P.2.2.2. Pertekliniai kiekiai

Netaikomi.

P.2.2.3. Fiziko cheminės ir biologinės savybės

Duomenys nepateikti.

P.2.3. Gamybos proceso raida

Duomenys pateikti.

P.2.4. Talpyklės uždarymo sistema

Tabletės yra pakuojamos į Al/PVC/PVDC lizdines plokšteles.

P.2.5. Mikrobiologiniai rodikliai

Gatavo produkto mikrobiologinis grynumas kontroliuojamas pagal Europos farmakopėjos reikalavimus ir yra įtrauktas į gatavo produkto specifikaciją.

P.2.6. Suderinamumas

Duomenys nebūtini.

2.4.3. Gamyba (CTD 3.2.P.3)

P.3.1. Gamintojas (i)

Gamintojas, atsakingas už serijų išleidimą EEE:

UAB Eletis Pharma

Sukilėlių ave. 61-2

LT-49333 Kaunas

Lietuva

EudraGMDP duomenimis gamintojo UAB Eletis Pharma, Lietuva GGP sertifikatas yra galiojantis.

P.3.2. Gamybos serijos formulė

Duomenys pateikti.

P.3.3. Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas

Gamyba atliekama pagal GGP reikalavimus. Gamybos proceso ir jo kontrolės aprašymas pateiktas.

P.3.4. Kritinių gamybos etapų ir tarpinių produktų kontrolės aprašymas

Duomenys pateikti.

P.3.5. Proceso specialusis patvirtinimas (validacija) ir (arba) įvertinimas

Vaistinio preparato byloje pateiktas išsamus trijų gamybinių serijų gamybos proceso validacijos įvertinimo duomenys. Validacijos tyrimų duomenys patvirtina, kad kiekvienas gamybos etapas yra adekvatus ir atkartojamas.

2.4.4. Pagalbinių medžiagų kontrolė (CTD 3.2.P4)

P.4.1. Specifikacija (-os)

Pagalbinių medžiagų kokybė kontroliuojama pagal Europos farmakopėjos monografijų reikalavimus.

Pagalbinės medžiagos	Nuoroda į standartą
Laktozė monohidratas	Ph. Eur.
Mikrokristalinė celiuliozė	Ph. Eur.
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolas	Ph. Eur.
Magnio stearatas	Ph. Eur.
Išgrynintas vanduo	Ph. Eur.

P.4.2. Analizės metodikos

Pagalbinių medžiagų kokybė kontroliuojama pagal Europos Farmakopėjos monografijų reikalavimus, naudojami farmakopėjiniai analizės metodai.

P.4.3. Analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Analitinė validacija nebūtina, kadangi pagalbinių medžiagų kontrolei naudojamos analitinės procedūros, kurios yra aprašytos Europos Farmakopėje.

P.4.5. Specifikacijų pagrindimas

Pateikti visų pagalbinių medžiagų analizės sertifikatai. Magnio stearatas yra augalinės kilmės.

P.4.6. Žmogaus arba gyvūninės kilmės pagalbinių medžiagų

Pateikta laktozės monohidrato tiekėjo deklaracija, kad ši medžiaga atitinka TSE/BSE reikalavimus.

P.4.7. Naujos pagalbinių medžiagų

Tokių pagalbinių medžiagų gatavo produkto sudėtyje nėra.

2.4.5. Gatavo vaistinio preparato kontrolė (CTD 3.2.P.5)

P.5.1. Specifikacija (-os)

Gatavo produkto specifikacija atitinka ES gairių ir Ph. Eur. reikalavimus.

P.5.2. Analizės metodikos

Pateikti visų gatavo produkto specifikacijose reglamentuojamų parametru nustatymui naudojamų analizės procedūrų aprašymai.

P.5.3. Analizės analizės metodikų specialusis patvirtinimas (validacija)

Atlikta analitinių procedūrų validacija atitinka ES gairių reikalavimus (CPMP/ICH/281/95). P.5.4.

Gamybos serijos analizės

Vaistinio preparato byloje pateikti gatavo produkto trijų serijų analizės sertifikatai. Visuose analizės sertifikatuose įtraukti visi tyrimo parametrai, kurie yra nurodyti gatavo produkto specifikacijoje. Visi kokybiniai parametrai atitiko specifikacijų reikalavimus.

P.5.5. Priemaišų apibūdinimas

Gatavo produkto specifikacijoje reglamentuojamų priemaišų apibūdinimas pateiktas. Gatavo produkto specifikacijoje kontroliuojamos priemaišos A ir B yra siejamos su veikliosios medžiagos sintezės procesu bei yra degradacijos produktai.

Elementinių priemaišų rizikos vertinimas

Pateiktas elementinių priemaišų rizikos vertinimas pagal ICH Q3D reikalavimus. Šio elementinių priemaišų rizikos įvertinimo metu buvo analizuojama galimybė elementinėms priemaišoms atsirasti iš veikliosios medžiagos, pagalbinių medžiagų, gamybai naudojamos įrangos bei talpyklės. Pateiktais 1 klasės (As, Cd, Hg, Pb), 2A klasės (Co, Ni, V) ir 3 klasės (Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, Cr) elementinių priemaišų rizikos vertinimo duomenimis, tirtų elementų likučiai nesiekia Q3D gairėse reglamentuojamo kontrolės slenksčio, t. y. 30 % kiekvieno metalo PDE, todėl tolimesnė jų kontrolė nereikalinga.

Nitrozaminų rizikos vertinimas

Įvertinti galimi užteršimo nitrozaminais šaltiniai (veiklioji medžiaga, pagalbinės medžiagos, įskaitant tirpalius, pakavimo medžiagos, vanduo, įranga). Pateiktoje nitrozaminų rizikos vertinimo ataskaitoje, pagal EMA klausimus ir atsakymus (EMA/409815/2020 Rev.15), aptariami visi galimi užteršimo nitrozaminu pavojai ir pareiškėjas daro išvadą, kad gatavame produkte galimybės susidaryti nitrozaminų priemaišoms nėra.

P.5.6. Specifikacijos (-ų) pagrindimas

Detalus gatavo produkto specifikacijos pagrindimas byloje pateiktas. Gatavo produkto specifikacija paruošta remiantis ICH Q6A, Ph. Eur. reikalavimais disperguojamosioms tabletėms.

2.4.6. Pamatiniai standartai ar medžiagos (CTD 3.2.P.6)

Referencinių standartų analizės sertifikatai pateikti, jų kokybė yra tinkama.

2.4.7. Talpyklės uždarymo sistema (CTD 3.2.P.7)

Gatavas produktas yra pakuojamas į aliuminio folijos, skaidraus PVC ir PVDC lizdines plokšteles. Išorinė pakuotė yra kartono dėžutė. Byloje pateiktos vidinės pakuotės sudėtinių medžiagų specifikacijos ir analizės sertifikatai (įskaitant IR spektrus), bei patvirtinimai, kad sudėtinių medžiagų kokybė atitinka atitinkamus Ph. Eur. 3.1.11 ir ES direktyvų, įskaitant 10/2011 reikalavimus. Pakuotės tinkamumas įrodytas stabilumo tyrimo metu.

Nesupakuoto gatavo produkto (*bulk*) vidinė talpyklė yra juodas dvigubas MTPE maišas, įdėtas į DTPE talpyklę. MTPE maišo specifikacija ir analizės sertifikatas pateikti.

2.4.8. Stabilumas (CTD 3.2.P.8)

P.8.1. Stabilumo santrauka ir išvados

Pateikti trijų gamybinių serijų stabilumo tyrimų duomenys.

Vidinė pakuotė: AL/PVC/PVDC lizdinė plokštelė, kurioje yra 10 tablečių. Kartono dėžutėje yra 12 lizdinių plokštelių.

Stabilumo tyrimai atlikti pagal ICH/CPMP reikalavimus:

ilgalaikis tyrimas: 25 °C ± 2 °C ir 60 % RH ± 5 % RH (0-3-6-9-12-18-24-36 mėn.)

pagreitintas tyrimas: 40 °C ± 2 °C ir 75 % RH ± 5 % RH (0-3-6 mėn.)

Stabilumo tyrimų metu buvo analizuojami tokie patys parametrai kaip ir nurodyti gamintojo specifikacijoje. Naudotos tos pačios gamintojo specifikacijoje nurodytos analitinės procedūros. Pateikti 36 mėnesių trukmės stabilumo tyrimų rezultatai ilgalaikėmis ir 6 mėn. trukmės pagreitinomis sąlygomis. Minėtu laikotarpiu nebuvo nustatyta žymių specifikacijoje reglamentuojamų kokybinių parametru pasikeitimų. Visose tirtose serijose visi nustatyti parametrai atitiko gamintojo specifikacijos reikalavimus.

Fotostabilumo tyrimai

Gatavo produkto fotostabilumo tyrimai atlikti pagal ICH Q1B gairių reikalavimus. Atsižvelgiant į tyrimo rezultatus, daroma išvada, kad gatavo produktas yra jautrus šviesos poveikiui.

P.8.2. Stabilumo protokolai ir išpareigojimas dėl stabilumo tyrimų vykdymo pagal patvirtintą protokolą

Stabilumo tyrimų programa sudaryta 60 mėn. laikotarpiui, todėl gamintojas yra pateikęs įsipareigojimą tęsti pradėtus stabilumo tyrimus bei į stabilumo tyrimų programą kasmet įtraukti bent po vieną naują gamybinės apimties vaistinio preparato seriją.

Taip pat pateiktas įsipareigojimas įtraukti į ilgalaikių tyrimų programą pirmąsias tris gamybines serijas.

P.8.3. Stabilumo duomenys

Remiantis pateiktais stabilumo tyrimų duomenimis siūlomas 48 metų tinkamumo laikas, ekstrapoliuojant į pagreintų tyrimų rezultatus, yra priimtinas. 48 mėnesių ilgalaikių stabilumo duomenys bus pateikti kaip poregistracinė variacija. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

2.5. PRIEDAI (CTD 3.2.A)

2.5.1. Patalpos ir įranga (tik biologinių vaistinių preparatų)

Netaikoma.

2.5.2. Atsitiktinių medžiagų saugumo įvertinimas

Informacija dėl TSE pateikta 3.2R modulyje.

2.5.3. Pagalbinės medžiagos

Neįprastos pagalbinės medžiagos nėra naudojamos

2.6. PAPILDOMA EUROPOS BENDRIJOS INFORMACIJA (CTD 3.2.R)

2.6.1. Vaistinio preparato gamybos proceso specialiojo patvirtinimo (validacijos) schema

Clonazepam 2 mg tabletės trijų gamybinių serijų validacijos protokolai pateikti 3.2.P.3.5 skyriuje.

2.6.2. Medicinos prietaisai

Netaikoma.

2.6.3. Europos farmakopėjos monografijos tinkamumo pažymėjimas (-ai)

Pateikta klonazepamo kokybės atitikties Europos farmakopėjai galiojančio sertifikatao kopija.

2.6.4. Vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra arba kurių gamybai naudojami žmogaus ir (arba) gyvūninės kilmės medžiagos (TSE procedūra)

Pateikta laktozės monohidrato gamintojo deklaracija, kad ši medžiaga atitinka TSE/BSE reikalavimus.

2.7. KOMENTARAI DĖL PCS, PAKUOTĖS ŽENKLINIMO IR LAPELIO

PCS atitinka Lietuvos registracijos taisyklių reikalavimus.

PL atitinka Lietuvos registracijos taisyklių reikalavimus.

Pakuotės ženklavimas atitinka Lietuvos registracijos taisyklių reikalavimus.

2.8. KLAUSIMAI DĖL KOKYBĖS

2.8.1. Esminiai prieštaravimai

Vaistinė medžiaga

Nėra

Vaistinis preparatas

Nėra

2.8.2. Kiti klausimai

Vaistinė medžiaga

Nėra

Vaistinis preparatas

Nėra

2.9. APIBENDRINIMAS IR IŠVADA

Kokybės dalies duomenimis, vaistinio preparato Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės galima registruoti.

3. IKIKLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

3.1. ĮŽANGA

Vaistinis preparatas Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės registruojamas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10.1 str. (generinis).

Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti su referenciniu vaistiniu preparatu Rivotril 2 mg tabletės (registruotojas CHEPLAPHARM Pharmaceuticals GmbH, Vokietija). Minėtas vaistinis preparatas Vokietijoje buvo užregistruotas 2003-01-14, registracijos numeris 6246267.00.00.

Vaistinis preparatas siūlomas registruoti įvairių suaugusiųjų ir vaikų epilepsijos rūšių, ypač tipinių absansų (petit mal), atipinių absansų, Lennox - Gastaut sindromo, miokloninių ir atoninių traukulių priepuolių gydymui. Rekomenduojama didžiausia paros dozė pagal PCS yra 8 mg klonazepamo.

Registruotojas nepateikia jokių savo atliktų ikiklinikinių tyrimų. Pareiškėjas pateikė 2024 m. rugpjūčio mėn. parengtą ikiklinikinės dalies apžvalgą, kurioje cituojama 48 literatūros šaltinių duomenys.

3.2. FARMAKODINAMIKA

Vaistinio preparato farmakodinamika iširta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakodinamika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.3. FARMAKOKINETIKA

Vaistinio preparato farmakokinetika iširta anksčiau registruotam referenciniam vaistiniam preparatui. Vaistinio preparato farmakokinetika pagrįsta literatūros šaltinių duomenimis. Pareiškėjas ikiklinikinių tyrimų nepateikė. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

3.4. IKIKLINIKINIS SAUGUMAS

Naujų saugumo duomenų nepateikta. Šiam paraiškos tipui jie nebūtini.

Rizikos aplinkai vertinimas (ERA)

Pareiškėjo pateikti duomenys yra priimtini. Apskaičiuota $PEC_{sw} = 0,0053 \mu\text{g/L}$, t. y. mažesnė už gairėse nustatytą $0,01 \mu\text{g/L}$ ribinę vertę. Nustatytas logKow intervalas (2,4–3,0) taip pat yra mažesnis už 4,5 ribą, todėl bioakumuliacijos potencialas vertinamas kaip žemas. Rizikos santykis ($RQ = 0,00077 < 1$) rodo, kad reikšmingos rizikos aplinkai nėra.

3.5. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės PCS 5.3 skyriaus informacija pilnai atitinka referencinio vaisto Rivotril 2 mg tabletės 5.3 skyriaus informaciją.

3.6. KLAUSIMAI DĖL IKIKLINIKINĖS DALIES

Esminiai prieštaravimai

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

3.7. IŠVADA

Remiantis ikiklinikinės dalies duomenimis vaistinį preparatą *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* siūloma registruoti.

4. KLINIKINĖS DOKUMENTACIJOS VERTINIMAS

4.1. Įžanga

Vaistinis preparatas *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* teikiamas registruoti nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinė paraiška).

Referencinis vaistinis preparatas yra Rivotril® 2 mg Tabletten (Clonazepam), gamintojas Roche Pharma (Vokietija), registruotojas CHEPLAPHARM Pharmaceuticals GmbH (Vokietija), užregistruotas 2003-01-14.

Bioekvivalentiškumo tyrimai atlikti su *Rivotril® 2 mg Tabletten (Clonazepam) (Roche Pharma AG)*, registruotu Vokietijoje.

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga – klonazepamas, kurio farmakologinės, farmakokinetinės ir toksikologinės savybės yra gerai žinomos. Pateikiant generinę paraišką pareiškėjui atlikti klinikinių tyrimų nebūtina, nes referuojama į referencinio vaistinio preparato bylos duomenis.

Pareiškėjas pateikė parengtą klinikinės dalies apžvalgą, kurioje cituojama 41 literatūros šaltinių duomenys.

4.2. KLINIKINĖ FARMAKOKINETIKA IR FARMAKODINAMIKA

Byloje pateikta klinikinė apžvalga parengta kvalifikuoto asmens, kurioje cituojami 41 literatūros šaltinio duomenys nuo 1973 iki 2021 metų. Klinikinėje apžvalgoje pateikta pakankama informacija, atspindinti klinikinius vaistinio preparato farmakodinamikos, farmakokinetikos aspektus.

Klinikinė farmakodinamika

Klonazepamas pasižymi slopinamosiomis, migdomosiomis, nerimą slopinančiomis, raumenis atpalaiduojančiomis ir traukulius slopinančiomis savybėmis. Traukulius slopinantis poveikis yra stipresnis už kitus išvardintus poveikius.

Veikimo mechanizmas yra paremtas slopinamųjų mechanizmų, natūraliai esančių CNS ir apimančių nervinį signalą perduodančią medžiagą GABA (γ -amino sviesto rūgštį), stiprinimu. Be to, tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad klonazepamas veikia ir serotoniną.

Tyrimų su gyvūnais duomenys ir elektroencefalografiniai žmonių tyrimai parodė, kad klonazepamas greitai slopina daugelio tipų paroksizminį aktyvumą, įskaitant piko ir bangos kilimą absansų (*petit mal*) metu, lėto piko bangą, generalizuotų pikų bangą, temporalinius ar kitos lokalizacijos pikus, taip pat nereguliarus pikus ir bangas.

Generalizuoti EEG patologiniai pakitimai slopinami reguliariau nei židininiai. Remiantis šiais duomenimis, klonazepamas pasižymi gydumuoju poveikiu sergantiesiems generalizuota ir židinine epilepsija.

Klinikinė farmakokinetika

Absorbcija

Išgėrus klonazepamo tablečių, klonazepamas rezorbuojamas greitai ir beveik visiškai. Didžiausia klonazepamo koncentracija plazmoje susidaro per 1-4 valandas. Visiškas biologinis prieinamumas – 90 %, tačiau atskiriems asmenims jis ženkliai skiriasi.

Pasiskirstymas

Klonazepamas greitai pasiskirsto po įvairius organus ir kūno audinius, pirmiausia patekdamas į smegenų struktūras. Pasiskirstymo tūris – 3 l/kg.

Biotransformacija

Klonazepamas, vykstant redukcijai, ekstensyviai metabolizuojamas į 7-amino-klonazepamą ir, vykstant N-acetilnimui, į 7-acetamido-klonazepamą. Taip pat vyksta hidroksilinimas C-3 padėtyje.

Eliminacija

50 – 70 % pavartotos dozės metabolitų pavidalu išsiskiria su šlapimu ir 10 – 30 % - su išmatomis.

Nepakitusio klonazepamo su šlapimu paprastai išsiskiria mažiau nei 2 % išgertos dozės. Šlapime metabolitų yra tiek laisva, tiek konjuguota forma (kaip gliukuronidai ir sulfatai).

Klonazepamo vidutinis pusinės eliminacijos periodas yra 30 - 40 valandų ir jis nepriklauso nuo dozės.

Klirensas nepriklausomai nuo lyties yra maždaug 55 ml/min., tačiau pagal kūno svorį normalizuotos vertės mažėja didėjant kūno svoriui.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija. Inkstų liga klonazepamo farmakokinetikai įtakos neturi. Remiantis farmakokinetikos duomenimis, inkstų liga sergantiesiems pacientams dozės tikslinti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija. Nors kepenų funkcijos sutrikimo įtaka klonazepamo farmakokinetikai nebuvo išsamiai ištirta, patirtis su kitu glaudžiai susijusiu nitrobenzodiazepinu (nitrazepamu) rodo, kad nesujungto klonazepamo klirensas gali sumažėti sergant kepenų ciroze.

Senyvi pacientai. Klonazepamo farmakokinetika senyvų pacientų organizme nenustatyta.

Vaikų populiacija. Apskritai vaikų ir paauglių organizme klonazepamo eliminacijos kinetika yra panaši į suaugusiųjų.

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas

Biologinio ekvivalentiškumo tyrimas vertintas remiantis šiomis gairėmis: *Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr.**)*, *Guideline on Bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev. 1 Corr. 2**)*.

Tyrimas atliktas laikantis geros klinikinės praktikos (GCP angl. *Good Clinical Practice*).

Tiriamųjų imties dydis, įtraukimo (36 sveiki suaugę vyrai) ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai atitinka gaires.

Tyrimo metodologija yra priimtina. Mėginių ėmimo schema yra tinkama farmakokinetikos parametrams įvertinti.

Nuokrypiai nuo protokolo: iš 36 tiriamųjų tyrimą baigė 34 – 1 tiriamasis nutraukė dalyvavimą savo noru ir neatvyko į II periodo pradžią, 1 tiriamasis iš tyrimo pasitraukė II periodo priėmimo metu, dėl nepageidaujamo reiškinio (konjunktyvito).

Bioanalitinio tyrimo validacija

Bioanalitinis tyrimas atliktas laikantis geros laboratorinės praktikos (GLP, angl. – *Good Laboratory Practice*) principų.

Bioanalitinis metodas atitinka gairių reikalavimus ir buvo validuotas prieš tyrimą ir jo metu.

Nei bioanalitiniame, nei validacijos tyrime reikšmingų nukrypimų nuo protokolo ir *SOP* (angl. *standard operating procedure*) nebuvo.

Pateikti duomenys rodo, kad tiriamojo ir referencinio vaistinių preparatų kriterijai, naudoti bioekvivalentiškumui pagrįsti, buvo patenkinti. Pagrindinių reikšmių C_{max} ir AUC_{0-72} pasikliautiniųjų 90 % intervalų reikšmės pateko į 80,00 – 125,00 % ribas.

Remiantis registruotojo pateiktais duomenimis, vaistinis preparatas *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* atitinka gairių kriterijus ir šio vaistinio preparato biologinis ekvivalentiškumas referenciniam vaistiniam preparatui yra laikomas įrodytu.

4.3. KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Naujų veiksmingumo tyrimų duomenų pareiškėjas nepateikė. Tokie tyrimai, atsižvelgiant į paraiškos tipą nebūtini. Teikiamų registracijai indikacijų formuluotė atitinka referencinio vaistinio preparato indikacijas.

4.4. KLINIKINIS SAUGUMAS

BE tyrimo metu sunkių nepageidaujamų poveikių nestebėta. Duomenų pagrindžiančių vaistinio preparato saugumą pakanka.

4.5. FARMAKOLOGINIO BUDRUMO IR RIZIKOS VALDYMO SISTEMOS

Farmakologinio budrumo sistema

Farmakologinio budrumo sistemos santrauka (PSMF) pateikta pagal direktyvos (EC) 2001/83/EC 8 (3) reikalavimus. Pareiškėjas nurodo, kad turi reikalingas priemones direktyvos 2001/83/EC IX dalies farmakologinio budrumo priemonių įgyvendinimui. Vaistiniui preparatui priskirta farmakologinio budrumo sistema: MFL10098, v. 6, 2024-01-18.

Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PSUR)

PSUR teikiami vadovaujantis Europos vaistų agentūros skelbiamu PSUR teikimo datų sąrašu.

Rizikos valdymo planas (RVP)

Pareiškėjas pateikė RVP v. 0.1, DLP 2024-09-25, pasirašytą QPPV 2024-09-25. RVP teikiamas vaistiniui preparatui, registruojamam pagal 10 (1) str. (generinis vaistinis preparatas). Pareiškėjas nepateikė II dalies SII - SVII moduliams kaip numatyta Geros farmakologinio budrumo praktikos V Modulyje (*GVP Module V*).

- Saugumo specifikacija

Svarbi nustatyta rizika	• Nėra
Svarbi galima rizika	• Nėra
Informacija kurios trūksta	• Nėra

- **Farmakologinio budrumo planas**

Pareiškėjas teigia, kad įprastos farmakologinio budrumo priemonės yra pakankamos rizikos valdymui.

- **Poregistraciniai veiksmingumo tyrimai**

Nėra numatytų poregistracinių veiksmingumo tyrimų.

- **Rizikos mažinimo priemonės**

Siūlomos įprastos farmakologinio budrumo bei rizikos valdymo priemonės.

4.6. NAUDOS IR RIZIKOS SANTYKIS

Vaistinis preparatas teikiamas registruoti pagal generinę paraišką. Vaistinio preparato klinikinis veiksmingumas ir saugumas grindžiami referencinio vaistinio preparato bylos duomenimis. Duomenų apie veikliosios vaistinio preparato medžiagos klonazepamo veiksmingumą ir saugumą pakanka.

Vertinama, kad vaistinio preparato *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* naudos ir rizikos santykis yra palankus.

4.7. KOMENTARAI DĖL REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO PRIEDŲ

Preparato charakteristikų santrauka ir Pakuotės lapelis atitinka referencinio vaistinio preparato informaciją.

4.8. KLAUSIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES ESMINIAI PRIĖŠTARAVIMAI DĖL KLINIKINĖS DALIES

Nėra.

Kiti klausimai

Nėra.

4.9. IŠVADA

Remiantis klinikiniais duomenimis, vaistinį preparatą *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* siūloma **registruoti**.

Terapinės indikacijos

Clonazepam ELETIS skirtas papildomam gydymui arba kai nėra atsako į kitus vaistinius preparatus, esant daugumai epilepsijos formų, ypač pasireiškiant absansų priepuoliams, įskaitant atipinių absansų priepuolius, Lenokso-Gasto (*Lennox – Gastaut*) sindromui, miokloninių ir atoninių traukulių priepuoliams. Esant kūdikių priepuoliams (įskaitant Vesto [*West* sindromą]) ir toniniams-kloniniams traukuliams, Clonazepam ELETIS skiriamas tik kaip papildomas gydymas arba tuo atveju, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi.

4.16 REKOMENDUOJAMOS REGISTRACIJOS SĄLYGOS

Vaistinio preparato klasifikacija

Receptinis vaistinis preparatas. N30.

APŽVALGA APIE VAISTINĮ PREPARATĄ

Bendroji informacija

Vaistinis preparatas *Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės* registruotas nacionalinės procedūros būdu pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 str. 1 d. (generinis).

Farmacinė dalis

Vaistinio preparato veiklioji medžiaga yra klonazepamas, kuris aprašyta Europos farmakopėjoje. Veikliosios medžiagos gamintojas pateikė galiojantį klonazepamo kokybės atitikties Europos farmakopėjai sertifikatą. Klonazepamo specifikacijos kokybė priimtina, įtraukti būtini parametrai, jų ribos tenkina Europos farmakopėjos ir ES gairių reikalavimus. Visi analizės metodai aprašyti pakankamai, jų validacijos atitinka ES gairių reikalavimus ir yra priimtinos. Vidinės pakuotės medžiagų kokybė atitinka Europos farmakopėjos ir Europos Komisijos Reglamento 2011/10/EC reikalavimus. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis, nustatytas veikliosios medžiagos tinkamumo laikas ir laikymo sąlygos.

Clonazepam ELETIS 2 mg tabletės yra baltos arba beveik baltos spalvos apvalios tabletės, kurių vienoje pusėje įspausta „CL2“, o kitoje – kryžminė laužimo vagelė. Tabletę galima padalyti į lygias dozes. Gatavo produkto gamybos procesas yra validuotas. Validacijos tyrimų duomenys patvirtina, kad kiekvienas gamybos etapas yra adekvatus ir atkartojamas. Gatavo produkto išleidimo ir tinkamumo laiko pabaigos specifikacijos kokybė atitinka Europos farmakopėjos ir ES gairių reikalavimus. Analizė procedūrų aprašymai pateikti, metodai validuoti. Serijų analizės sertifikatai atitinka specifikacijos reikalavimus. Gatavas produktas pakuojamas į PVC/PVDC ir aliuminio folijos lizdines plokšteles. Gatavo produkto stabilumo tyrimai atlikti pagal ES gairių reikalavimus. Remiantis stabilumo tyrimų duomenimis nustatytas 4 metų tinkamumo laikas. Reglamentuojamos laikymo sąlygos: Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Lizdinę plokštelę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Veikimo būdas ir sukeliamas poveikis

Klonazepamas pasižymi slopinamosiomis, migdomosiomis, nerimą slopinančiomis, raumenis atpalaiduojančiomis ir traukulius slopinančiomis savybėmis. Traukulius slopinantis poveikis yra stipresnis už kitus išvardintus poveikius.

Veikimo mechanizmas yra paremtas slopinamųjų mechanizmų, natūraliai esančių CNS ir apimančių nervinį signalą perduodančią medžiagą GABA (γ -amino sviesto rūgštį), stiprinimu. Be to, tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad klonazepamas veikia ir serotoniną.

Tyrimų su gyvūnais duomenys ir elektroencefalografiniai žmonių tyrimai parodė, kad klonazepamas greitai slopina daugelio tipų paroksizminį aktyvumą, įskaitant piko ir bangos kilimą absansų (*petit mal*) metu, lėto piko bangą, generalizuotų pikų bangą, temporalinius ar kitos lokalizacijos pikus, taip pat neregularius pikus ir bangas.

Generalizuoti EEG pataloginiai pakitimai slopinami reguliariau nei židininiai. Remiantis šiais duomenimis, klonazepamas pasižymi gydomuoju poveikiu sergantiesiems generalizuota ir židinine epilepsija.

Terapinės indikacijos

Clonazepam ELETIS skirtas papildomam gydymui arba kai nėra atsako į kitus vaistinius preparatus, esant daugumai epilepsijos formų, ypač pasireiškiant absansų priepuoliams, įskaitant atipinių absansų priepuolius, Lenokso-Gasto (*Lennox – Gastaut*) sindromui, miokloninių ir atoninių traukulių priepuoliams. Esant kūdikių priepuoliams (įskaitant Vesto [*West* sindromą]) ir toniniams-kloniniams traukuliams, Clonazepam ELETIS skiriamas tik kaip papildomas gydymas arba tuo atveju, kai kiti vaistiniai preparatai neveiksmingi.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti nekramtant, užgeriant skysčiu.

Išdavimo tvarka

Receptinis vaistinis preparatas. N30.