

14. september 2015

PRODUKTRESUMÉ

for

Rivotril, orale dråber, opløsning

0. D.SP.NR.
03135

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Rivotril

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En ml indeholder 2,5 mg clonazepam
1 dråbe indeholder 0,1 mg aktivt stof.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Orale dråber, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Clonazepam kan bruges ved alle typer af epileptiske anfald, men bør kun overvejes som førstevalg ved behandling af myoklone anfald og Lennox-Gastaut syndrome.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde
Doseringen af Rivotril skal justeres individuelt i henhold til patientens kliniske respons, tolerans og alder. For at sikre optimal justering af dosis bør der anvendes dråber til spædbørn og 0,5 mg tabletter til større børn.
Til nye, ikke-terapieresistente patienter bør Rivotril generelt gives alene i små doser.

Virningen af en enkelt oral dosis sætter ind efter 30-60 minutter og holder sig i 6-8 timer hos børn og 8-12 timer hos voksne.

For at undgå bivirkninger i begyndelsen af behandlingen er det vigtigt at påbegynde behandlingen med Rivotril med en lav dosis og at øge dosis langsomt, indtil den individuelle vedligeholdelsesdosis er nået.

Voksne

Initialt: 0,5 mg daglig. Øges efter klinisk effekt i løbet af 2-3 uger til vedligeholdelsesdosis 1-4 mg daglig. Dosis deles under optrapningen i 2-3 doser, men kan samles til en enkelt dosis om aftenen i vedligeholdelsesbehandling. Den daglige dosis bør ikke overstige 8 mg.

Børn

Initialt: 0,01-0,025 mg/kg daglig. Øges efter klinisk effekt i løbet af 2-3 uger til vedligeholdelsesdosis 0,05-0,1 mg/kg daglig. Dosis deles under optrapningen i 2-3 doser, men kan samles i en enkelt dosis om aftenen i vedligeholdelsesbehandling. Den daglige dosis bør ikke overstige 0,15 mg/kg kropsvægt.

Den daglige dosis skal deles i 3 lige store doser. Hvis det ikke er muligt, skal den største dosis indtages før sengetid.

Rivotril, orale dråber skal gives med en ske og kan blandes med vand, te eller frugtjuice. Rivotril, orale dråber må aldrig administreres direkte i munden.

Efter hver åbning skal det sikres, at dråbetælleren er forsvarligt fastgjort i flaskehalsen.

Ældre

Der skal udvises forsigtighed under optitrering hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Sikkerheden og effekten af clonazepam hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Baseret på farmakokinetiske overvejelser er dosisjustering dog ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af clonazepam hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt. Der er ikke foretaget undersøgelser, der viser, om leversygdomme har indflydelse på clonazepams farmakokinetik (se pkt. 4.4 og 5.2).

Andet

Som for andre antiepileptiske lægemidler må behandlingen ikke seponeres brat, men skal reduceres gradvist.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for benzodiazepiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær respirationsinsufficiens.
- Svær leverinsufficiens.

Rivotril må ikke bruges til patienter i koma eller til patienter med et kendt aktuelt misbrug af lægemidler, stoffer eller alkohol.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Selvmodstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmodstanker og -adfærd. Meka-

nismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for clonazepam.

Derfor bør patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Patienter med depressioner og/eller selvmordsforsøg i anamnesen skal kontrolleres omhyggeligt.

Rivotril skal anvendes med særlig forsigtighed til patienter med spinal eller cerebellær ataksi, patienter med akut alkohol- eller lægemiddelforgiftning samt patienter med svær leverskade (f.eks. levercirrose).

Samtidig anvendelse af alkohol/CNS-hæmmere

Samtidig anvendelse af Rivotril med alkohol og/eller CNS-hæmmere bør undgås. Denne kombination kan muligvis øge Rivotrils kliniske virkning, og dermed forårsage svær sedation, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær depression (se pkt. 4.5).

Alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen

Rivotril skal anvendes med meget stor forsigtighed til patienter med alkohol- eller stofmisbrug i anamnesen.

Rivotril kan forårsage hypersekretion fra spytkirtler og bronkier hos spædbørn og små børn. Derfor skal der være særlig opmærksomhed på at opretholde åbne luftveje.

Rivotril bør anvendes med forsigtighed til patienter med søvnapnø, kronisk lungeinsufficiens eller patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion samt til ældre eller svækkede patienter. I disse tilfælde bør dosis generelt reduceres.

Doseringen af Rivotril skal tilpasses forsigtigt til individuelle behov hos patienter med eksisterende luftvejssygdomme (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom) eller leversygdomme, samt hos patienter, som er i behandling med andre centralt virkende lægemidler eller antiepileptika (se pkt. 4.5). Påvirkninger på det respiratoriske system kan forværres af eksisterende luftvejsobstruktion eller hjerneskade eller hvis andre lægemidler, som undertrykker respirationen, er blevet administreret. Denne påvirkning kan som regel undgås ved forsigtig justering af dosis til individuelle behov.

Afhængig af dosis, administration og individuel følsomhed kan Rivotril, ligesom andre lægemidler af denne type, ændre patientens reaktion (f.eks. køreevne, trafikadfærd) (se pkt. 4.7).

Epileptiske patienter må som regel ikke køre. Selv når patienten er tilstrækkelig kontrolleret på Rivotril, bør der huskes på, at stigning i dosis eller ændring i doseringstidspunktet kan ændre patientens reaktion, afhængig af individuel følsomhed.

Behandling med antikonvulsive lægemidler, inklusive Rivotril, bør ikke afbrydes pludseligt hos patienter med epilepsi, da dette kan udløse status epilepticus. Når lægen vurderer, at der er behov for dosisnedsættelse eller seponering, bør det udføres gradvist. I disse tilfælde er kombination med andre antiepileptika indiceret.

Myastenia gravis kan forværres.

Porfyri

Sandsynligvis kan clonazepam betragtes som ikke-porfyrogenisk trods modstridende beviser. Clonazepam bør derfor anvendes med forsigtighed hos patienter med porfyri.

Stofmisbrug og afhængighed

Anvendelse af benzodiazepiner kan medføre udvikling af fysisk og psykisk afhængighed af disse produkter (se pkt. 4.8). Især kan langtidsbehandling eller behandling med høje doser føre til reversible forstyrrelser såsom dysartri, nedsat bevægelseskoordinering og gangforstyrrelser (ataksi), nystagmus og dobbeltsyn. Desuden øges risikoen for anterograd amnesi, som kan forekomme ved anvendelse af benzodiazepiner ved terapeutiske doser, med stigende dosis. Amnestiske virkninger kan være forbundet med uhensigtsmæssig adfærd. Ved visse epilepsiformer kan der forekomme en øgning af anfaldshyppigheden under langtidsbehandling (se pkt. 4.8).

Risikoen for afhængighed stiger med dosis og behandlingsvarighed. Risikoen er også større hos patienter med alkohol- og/eller stofmisbrug i anamnesen.

Hvis der er udviklet fysisk afhængighed, vil en pludselig afbrydelse af behandlingen ledsages af abstinenssymptomer. Under langtidsbehandling kan der opstå abstinenssymptomer, særligt ved høje doser, eller hvis den daglige dosis nedsættes hurtigt eller seponeres. Symptomerne inkluderer tremor, sveden, agitation, søvnforstyrrelser samt angst, hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, konfusion, irritabilitet og epileptiske anfald, som kan være relateret til den underliggende sygdom. I alvorlige tilfælde kan der forekomme følgende symptomer: Derealisation, depersonalisation, hyperacusis, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt eller hallucinationer. Da risikoen for abstinenssymptomer er større efter pludseligt ophør af behandlingen, bør en pludselig seponering af lægemidlet undgås og behandlingen bør afsluttes ved gradvis nedsættelse af den daglige dosis selv efter korttidsbehandling. Risikoen for abstinenssymptomer er øget, når benzodiazepiner anvendes sammen med beroligende medicin i dagtimerne (krydset tolerance).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivotril kan administreres sammen med et eller flere antiepileptika. Men tilføjelse af et ekstra lægemiddel til patientens regime bør involvere en grundig vurdering af respons til behandlingen, da det indebærer større risiko for bivirkninger såsom sedation og apati. I disse tilfælde skal dosis af hvert lægemiddel justeres for at opnå den optimale ønskede virkning.

Samtidig behandling med phenytoin eller primidon kan ændre plasmakoncentrationen af phenytoin eller primidon (normalt en stigning).

Farmakokinetiske interaktioner

Antiepileptika indeholdende phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og valproat kan ved kombinationsbehandling øge udskillelsen af clonazepam, hvilket medfører lavere plasmakoncentrationer af clonazepam.

Clonazepam inducerer ikke de enzymer, der er ansvarlige for dets egen metabolisme.

De selektive serotoninoptagelseshæmmere sertralin og fluoxetin påvirker ikke farmakokinetikken af clonazepam ved samtidig administration.

Farmakodynamiske interaktioner

Kombination af clonazepam med valproat kan af og til føre til petit mal status epilepticus. Forøget virkning på sedation, respiration og hæmodynamikken kan forekomme, når Rivotril administreres samtidig med centralt virkende hæmmere, herunder alkohol.

Patienter som får Rivotril, skal undgå alkohol (se pkt. 4.4).

Se pkt. 4.9 "Overdosering" for advarsler for andre centralt virkende hæmmere, herunder alkohol.

I kombinationsbehandling med centralt virkende lægemidler skal dosis af hvert lægemiddel justeres for at opnå den optimale virkning.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Resultater fra prækliniske studier udelukker ikke, at clonazepam kan medføre medfødte misdannelser. Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at antiepileptika kan være teratogene. Fra de publicerede epidemiologiske rapporter er det imidlertid vanskeligt at afgøre, hvilke lægemidler eller kombinationer af lægemidler, der er ansvarlige for skaderne hos de nyfødte. Der er også mulighed for, at andre faktorer, f.eks. genetiske faktorer eller den epileptiske sygdom selv, kan have større betydning for fødselsskaderne end behandlingen med lægemidler. Rivotril må kun anvendes på tvingende indikation til gravide kvinder, og kun hvis potentielle fordele opvejer risikoen for fostret.

Administration af høje doser i svangerskabets sidste trimester eller under fødslen kan medføre uregelmæssig hjerterytme hos det ufødte barn og hypotermi, hypotoni, let respirationsdepression og spisevægring hos den nyfødte. Det skal huskes, at såvel graviditeten i sig selv som pludseligt ophør med medicinen kan forårsage eksacerbation af epilepsien.

Herudover kan børn af mødre, der har indtaget benzodiazepiner (og benzodiazepinlignende stoffer) konstant under den sidste del af graviditeten, have udviklet fysisk afhængighed og kan have risiko for at udvikle abstinenssymptomer efter fødslen.

Amning

Kvinder i behandling med dette lægemiddel bør ikke amme, på trods af at det aktive indholdsstof i Rivotril kun passerer over i modermælken i små mængder. Hvis der er tvingende indikation for at anvende Rivotril, skal amningen afbrydes.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Mærkning.

Rivotril kan på grund af bivirkninger påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner i væsentlig grad.

Selvom clonazepam tages som foreskrevet, kan det hæmme reaktionen i en sådan udstrækning, at evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner påvirkes. Denne virkning afhænger af dosis, administration, individuel følsomhed og forstærkes ved indtagelse af alkohol.

Bilkørsel og betjening af maskiner og andre farlige aktiviteter bør derfor helt undgås, i det mindste under de første dages behandling. Beslutningen skal tages af patientens læge, og den skal baseres på patientens respons på behandlingen og den anvendte dosis (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

På grund af lægemidlets sederende effekt, kan træthed optræde initialt hos op mod 50 % af patienterne.

Desuden er følgende bivirkninger rapporteret efter markedsføring:

<p>Immunsystemet Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) Meget sjælden ($< 1/10.000$)</p>	<p>Allergiske reaktioner Anafylaksi</p>
<p>Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Tab af libido, koncentrationssvækkelse, rastløshed, forvirringstilstand og desorientering Depression (kan dog også skyldes den underliggende sygdom) Paradokse reaktioner såsom opstemthed, irritabilitet, aggressivitet, agitation, nervøsitet, fjendtlighed, angst, søvnforstyrrelser, mareridt og livlig drømmeaktivitet Afhængighed og abstinenser (se pkt. 4.4)</p>
<p>Nervesystemet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Somnolens, muskulær hypotoni, svimmelhed, ataksi og forsinkede reaktioner* (se pkt. 4.4) Hovedpine Udvikling af generaliserede anfald Anterograd amnesi og amnestiske virkninger, som kan være forbundet med u hensigtsmæssig adfærd (se pkt. 4.4) Reversible forstyrrelser såsom dysartri, nedsat bevægelseskoordinering og gangforstyrrelser (ataksi) og nystagmus ** (se pkt. 4.4) Ved visse epilepsiformer kan der forekomme en øgning af anfaldshyppigheden under langtidsbehandling (se pkt. 4.4)</p>

Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Nystagmus
Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Synsforstyrrelser (dobbeltsyn)** (se pkt. 4.4)
Hjerte Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)	Hjerteinsufficiens herunder hjertestop
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Respirationsdepression*** (se pkt. 4.4)
Mave-tarmkanalen Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Kvalme, epigastriske symptomer
Hud og subkutane væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Urticaria, kløe, udslæt, forbigående hårtab og pigmentforandringer
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Muskelsvaghed* (se pkt. 4.4)
Nyrer og urinveje Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)	Urininkontinens
Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Erektile dysfunktion
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Træthed (søvnighed, energiløshed)* (se pkt. 4.4)
Undersøgelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Nedsat antal blodplader
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Der er rapporter om fald og frakturer hos patienter, som bruger benzodiazepiner. Risikoen for fald og dermed frakturer og andre faldtraumer er øget hos patienter, som samtidig anvender andre sedativa (herunder alkohol), samt hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

Det endokrine system Meget sjælden ($< 1/10.000$)	Reversibel udvikling af præmature, sekundære køns karakterer hos børn (ufuldstændig
---	---

	pubertas praecox)
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Hypersekretion fra spytkirtler og bronkier hos spædbørn og småbørn (se pkt. 4.4)

* Disse bivirkninger er sædvanligvis forbigående og forsvinder normalt spontant under behandling eller ved reduktion af dosis. De kan delvis forhindres ved at øge dosis gradvis, når behandlingen påbegyndes.

** Disse reversible bivirkninger kan især forekomme ved langtidsbehandling eller ved behandling med høje doser.

*** Særligt efter i.v. administration kan der forekomme respirationsdepression, som kan aggraveres ved eksisterende luftvejsobstruktion eller hjerneskade, eller hvis der er givet andre lægemidler, som hæmmer respirationen. Dette kan som regel undgås ved omhyggelig individuel justering af dosis.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomerne på overdosering eller forgiftning varierer meget fra patient til patient, afhængig af alder, legemsvægt og individuelt respons på benzodiazepiner. Symptomerne er sædvanligvis døsighed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af Rivotril er sjælden livsfarlig, hvis lægemidlet tages alene. Den kan dog medføre areflexi, apnø, hypotension, kardiorespiratorisk depression og koma. Hvis koma forekommer, varer den normalt kun i få timer, men kan være mere langvarig og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Benzodiazepiners respirationsdepressive effekt er mere alvorlig hos patienter med respiratoriske sygdomme.

Benzodiazepiner øger effekten af andre hæmmere af centralnervesystemet herunder alkohol.

Behandling

Kontroller patientens vitale tegn og iværksæt understøttende initiativer afhængig af patientens kliniske tilstand. Patienterne kan specielt have behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske virkninger eller virkninger på centralnervesystemet.

Yderligere absorption bør forhindres ved anvendelse af en hensigtsmæssig metode f.eks. behandling med aktivt kul inden for 1-2 timer. Hvis der anvendes aktivt kul, er beskyttelse af luftvejene nødvendig hos døsig patienter. I tilfælde af at der er indtaget andre medikamenter, kan maveskylning overvejes, men ikke som rutinebehandling.

Hvis CNS-depression er svær, kan det overvejes at anvende flumazenil, en benzodiazepinantagonist (**gælder dog ikke epilepsipatienter – se advarsel nedenfor**). Flumazenil bør kun administreres under særlig overvågning. Flumazenil har en kort halveringstid (omkring én time) og derfor skal patienter, som får administreret flumazenil, overvåges efter at virkningen er ophørt. Flumazenil skal anvendes med stor forsigtighed ved tilstedeværelse af lægemidler, som reducerer krampetærsklen (f.eks. tricykliske antidepressiva). Der henvises til produktinformationen for flumazenil for yderligere oplysninger om korrekt anvendelse af dette lægemiddel.

Advarsel

Anvendelse af flumazenil, en benzodiazepinantagonist, er ikke indiceret til patienter med epilepsi, som er behandlet med benzodiazepiner. Antagonisering af benzodiazepin-effekten hos disse patienter kan fremprovokere anfald.

4.10 Udlevering

A

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 03 AE 01. Antiepileptika, benzodiazepiner.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Clonazepam er en benzodiazepinagonist og har farmakologiske virkninger, som er almindelige for benzodiazepiner. De inkluderer antikonvulsive, sedative, muskelrelaxerende og anxiolytiske effekter. Som for andre benzodiazepiner regner man med, at effekten hovedsageligt medieres ved postsynaptisk hæmning af GABA, selvom der er dyreforsøg, som også har vist en effekt af clonazepam på serotonin. Data fra dyreforsøg og elektroencefalografiske undersøgelser på mennesker har vist, at clonazepam hurtigt undertrykker mange typer af paroxysmatisk aktivitet, inklusive spikes og waves ved absencer (petit mal), langsomme spikes og waves, generaliserede spikes og waves, temporale eller andre spikes samt uregelmæssige spikes og waves.

Generaliserede EEG-abnormaliteter undertrykkes mere regelmæssigt end fokale abnormaliteter. I overensstemmelse med disse fund har clonazepam god effekt på generaliseret og fokal epilepsi.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Clonazepam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen efter oral administration af Rivotril tabletter. Maksimal plasmakoncentration af clonazepam opnås efter 1-4 timer. Absorptionshalveringstiden er ca. 25 minutter. Biotilgængeligheden er ca. 90 %. Rivotril tabletter er bioækvivalente med en oral opløsning i forhold til absorptionens omfang, hvorimod absorptionshastigheden er lidt langsommere for tabletter.

Efter et regime med daglig dosering er steady-state plasmakoncentrationerne af clonazepam 3 gange højere end efter en enkelt oral dosis; den forventede akkumulationsratio for 2 gange og 3 gange den daglige dosering er henholdsvis 5 og 7. Efter gentagne orale doser med 2 mg tre gange daglig var prædosis steady-state plasmakoncentrationerne i gennemsnit 55 ng/ml. Dosis-plasmakoncentrationsforholdet er lineært. Tærsklen for den antikonvulsive plasmakoncentration af clonazepam er i intervallet 20 til 70 ng/ml.

Distribution

Clonazepam fordeles meget hurtigt til forskellige organer og kropsvæv og hovedsageligt med optagelse i hjernestrukturer.

Fordelingshalveringstiden er omkring 0,5-1 time. Fordelingsvolumen for clonazepam er 3 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 82-86 %.

Biotransformation

Clonazepam metaboliseres hovedsageligt ved reduktion til 7-amino-clonazepam og ved N-acetylering til 7-acetamino-clonazepam. Ligeledes forekommer hydroxyleringen af C-3 positionen. Hepatisk cytochrom P-450 3A4 er impliceret i nitroreduktionen af clonazepam til farmakologisk inaktive metabolitter.

Metabolitterne forekommer i urinen som både frie og konjugerede (glucuronid og sulfat) forbindelser.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 30-40 timer. Clearance er 55 ml/min. 50-70 % af dosis udskilles i urinen og 10-30 % i fæces som metabolitter. Udskillelsen i urinen af uomdannet clonazepam er sædvanligvis mindre end 2 % af den administrerede dosis.

Eliminationskinetikken hos børn svarer til den observeret hos voksne.

Farmakokinetik i forskellige populationer

Nyreinsufficiens

Nyresygdomme påvirker ikke farmakokinetikken af clonazepam. Baseret på farmakokinetiske kriterier er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Leverysygdommes indflydelse på farmakokinetikken af clonazepam er ikke blevet undersøgt.

Ældre

Farmakokinetikken af clonazepam hos ældre er ikke blevet fastslået.

Nyfødte

Hos nyfødte er eliminationshalveringstiden og clearanceværdier i den samme størrelsesorden, som observeret hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet

Der er ikke udført 2-års carcinogenicitetsstudier med clonazepam. I et 18 måneders kronisk studie hos rotter blev der dog ikke observeret nogle behandlingsrelaterede histopatologiske forandringer ved doser op til den højeste testdosis på 300 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Genotoksiske test hvor der blev anvendt bakterielle systemer med *in-vitro* eller værtsmedieret metabolisk aktivering, indikerede ikke genotoksisk effekt af clonazepam.

Nedsat fertilitet

Studier hvor fertiliteten og den generelle reproduktive funktion hos rotter blev vurderet, viste en reduceret drægtighedshyppighed og nedsat overlevelse for rotteunger ved doser på 10 og 100 mg/kg/dag.

Teratogenicitet

Der blev ikke observeret nogen maternale eller embryo-føtale bivirkninger hos hverken mus eller rotter efter oral administration af clonazepam under organogenesis ved doser op til henholdsvis 20 eller 40 mg/kg/dag.

I flere studier på kaniner blev der efter doser af clonazepam på op til 20 mg/kg/dag observeret en lav, ikke-dosisrelateret hyppighed for mønsterlignende misdannelser (ganespalte, åbne øjenlåg, præmature sammenvoksninger af de sternale segmenter hos fosteret og defekter på lemmerne).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Saccharinnatrium
Eddikesyre
Propylenglycol
Ferskensmagsstof (85.502)
Brilliant Blue FCF (E133)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Flaske (glas)

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Roche a/s
Industriholmen 59
2650 Hvidovre

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

06461

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

19. december 1974

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

14. september 2015