

11. januar 2021

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.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 1,0183 g propylenglycol per ml.

Dette lægemiddel indeholder 0,12 mg benzylbenzoat per ml, som en del af ferskensmagsstoffet, og anslås fuldstændigt at hydrolyseres til benzylalkohol og benzoesyre efter indtagelse.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Orale dråber, opløsning

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Epilepsi

Rivotril er indiceret, primært som et supplement eller i refraktære tilfælde, til de fleste typer af epilepsi især absencer, herunder atypiske absencer, Lennox-Gastaut syndrom eller myokloniske eller atoniske anfald. Det er kun indiceret som et supplement eller i refraktære tilfælde til infantile spasmer (inklusive West syndrom) og tonisk-kloniske anfald.

4.2 Doser og indgivelsesmåde

Doseringen af Rivotril skal justeres individuelt i henhold til patientens kliniske respons og tolerans og alder. For at sikre optimal justering af dosis bør der anvendes dråber til spædbørn og 0,5 mg tabletter til større børn.

Standarddosering i epilepsi

Virkningen 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

Benzodiazepiners farmakologiske virkning ser ud til at være større hos ældre patienter end hos yngre patienter selv ved tilsvarende benzodiazepin-plasmakoncentrationer. Dette skyldes muligvis aldersrelateret ændringer i lægemiddel-receptor interaktioner, post-receptor mekanismer og organfunktioner.

Den lavest mulige dosis skal anvendes til ældre, og der skal udvises forsigtighed under optitrering.

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

Patienter med svær nedsat leverfunktion skal ikke behandles med clonazepam (se pkt. 4.3). Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion skal have den lavest mulige dosis.

Andet

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

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for clonazepam eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Svær respirationsinsufficiens.
- Svær nedsat leverfunktion, da benzodiazepiner kan udløse leverencefalopati.

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

Effekten kan formindskes under behandling med clonazepam.

Nedsat leverfunktion

Benzodiazepiner kan have en medvirkende rolle i udløsning af leverencefalopati hos patienter med svær nedsat leverfunktion. Der skal udvises særlig forsigtighed, når Rivotril administreres til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2), og Rivotril er kontraindiceret til patienter med svær nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

CNS og depression

Rivotril skal anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med ataksi.

Patienter, som tidligere har haft depression og/eller selvmordsforsøg, skal nøje superviseres.

Myastenia gravis

Rivotril administreres med forsigtighed til patienter med myastenia gravis, som andre lægemidler med CNS hæmmende og/eller muskelslappende egenskaber.

Samtidig anvendelse af alkohol/CNS hæmmere

Samtidig anvendelse af Rivotril med alkohol eller/og CNS hæmmere skal undgås. Denne kombination kan muligvis øge den kliniske virkning af Rivotril og dermed forårsage svær sedation resulterende i respiratorisk og/eller kardiovaskulær depression, koma eller død (se pkt. 4.9).

Rivotril skal anvendes med særlig forsigtighed ved akut alkohol- eller lægemiddelforgiftning.

Psykiatriske og 'paradokse' reaktioner

Paradokse reaktioner såsom rastløshed, agitation, irritabilitet, aggressivitet, angst, vrangforestilling, vrede, mareridt, hallucinationer, psykose, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme ved brug af benzodiazepiner (se pkt. 4.8). Forekommer dette skal lægemidlet seponeres. Paradokse reaktioner forekommer mere sandsynligt hos børn og ældre.

Amnesi

Anterograd amnesi kan forekomme ved brug af terapeutiske doser af benzodiazepiner. Risikoen stiger ved højere doseringer.

Søvnapnø

Rivotril bør ikke anvendes til patienter med søvnapnø på grund af mulig yderligere påvirkning på respiratorisk depression. Søvnapnø ser ud til at være mere almindelig hos patienter med epilepsi, og sammenhængen mellem søvnapnø, anfald og postiktal hypoksi skal overvejes i lyset af benzodiazepin-induceret sedation og respiratorisk depression. Rivotril bør

kun gives til epileptiske patienter med søvnapnø, når den forventede fordel overstiger den potentielle risiko.

Luftvejslidelser

Doseringen af Rivotril skal justeres nøje hos patienter med aktuel respiratorisk sygdom (fx kronisk obstruktiv lungesygdom).

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

Epilepsi

Doseringen af Rivotril skal justeres nøje hos patienter, der behandles med andre centralt virkende lægemidler eller antiepileptiske midler (se pkt. 4.5).

Antiepileptiske lægemidler inklusiv Rivotril må ikke seponeres pludseligt hos epileptiske patienter, da dette muligvis udløser status epilepticus. Hvis lægen skønner, at dosisreduktion eller seponering er nødvendig, skal dette foregå gradvist.

Laktoseintolerans

Patienter med sjældne arvelige problemer med galaktoseintolerans, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption må ikke tage denne medicin.

Porfyri

Rivotril skal anvendes med forsigtighed hos patienter med porfyri, da det kan forværre eller udløse symptomer på porfyri.

Selvmodstanker

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 selvmordstanker og -adfærd.

Mekanismen 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.

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. Misbrug er blevet indberettet

hos stofmisbrugere af flere stoffer. Rivotril skal anvendes med ekstrem forsigtighed hos patienter med alkohol- 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, diarré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, humørsvingninger, 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).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per ml og er i det væsentlige natriumfrit.

Propylenglycol

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos børn under 5 år.

Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller skadelige virkninger på dyr eller mennesker, kan det optages i fosteret og er blevet fundet i brystmælken. Som følge heraf bør administration af propylenglycol til gravide eller ammende kvinder overvejes fra sag til sag.

Monitorering er påkrævet hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, fordi der er rapporteret adskillige bivirkninger, der skyldes propylenglycol, såsom renal dysfunktion (akut tubulær nekrose), akut nyresvigt og nedsat nyreleverfunktion.

Benzylalkohol og benzoesyre

Benzoesyre kan øge risikoen for gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger).

Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Intravenøs indgift af benzylalkohol er blevet forbundet med alvorlige bivirkninger og død hos nyfødte ("gasping syndrome"). Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt.

Øget risiko som følge af akkumulering hos små børn.

Store mængder bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever eller nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Rivotril kan administreres sammen med et eller flere antiepileptika. Sandsynligheden for farmakokinetiske interaktioner med disse lægemidler er lav. Alligevel bør tilføjelse af et ekstra lægemiddel til patientens regime 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, lamotrigin og i mindre grad valproat kan ved kombinationsbehandling øge udskillelsen af clonazepam, hvilket medfører op til 38% lavere plasmakoncentrationer af clonazepam.

Rivotril har potentialet til at påvirke koncentrationer af phenytoin. På grund af interaktionerne mellem clonazepam og phenytoin, kan phenytoin-niveauer være uændret, forhøjet eller nedsat ved samtidig administration med Rivotril. Det afhænger af dosering og patientfaktorer.

Rivotril inducerer ikke de enzymer, der er ansvarlige for dets egen metabolisme. Enzymerne involveret i metabolismen af Rivotril er ikke blevet klart identificeret, men inkluderer CYP3A4. CYP3A4-hæmmere (fx fluconazol) kan påvirke metabolismen af Rivotril og føre til forhøjet koncentration og øget virkning.

De selektive serotoningenoptagelseshæmmere sertralin, fluoxetin (CYP2D6 hæmmer) og det antiepileptiske lægemiddel felbamat (CYP2C19 hæmmer; CYP3A4 inducer) påvirker ikke farmakokinetikken af clonazepam ved samtidig administration.

Farmakodynamiske interaktioner

Kombination af Rivotril med valproat kan føre til petit mal status epilepticus. Forøget bivirkninger som sedation og hjerte-respirationsdepression kan også forekomme, når Rivotril administreres samtidig med centralt virkende hæmmer, herunder alkohol.

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

Se pkt. 4.9 "Overdosering" for advarsler for andre centralt virkende hæmmer, 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).

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.

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>Ændring af libido, humørsvingninger, forvirringstilstand og desorientering Depression (kan dog også skyldes den underliggende sygdom) Paradokse reaktioner såsom rastløshed, irritabilitet, aggressivitet, agitation, nervøsitet, fjendtlighed, angst, søvnforstyrrelser, vrangforestilling, vrede, mareridt, unormale drømme, hallucinationer, psykose, hyperaktivitet, upassende opførsel og andre adfærdsmæssige bivirkninger kan forekomme. Forekommer dette skal lægemidlet seponeres. Paradokse reaktioner forekommer oftere hos børn og ældre. 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>Koncentrationssvækkelse, 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 uhensigtsmæssig 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>

<p>Øjne Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p> <p>Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Nystagmus</p> <p>Synsforstyrrelser (dobbeltsyn)** (se pkt. 4.4)</p>
<p>Hjerte Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)</p>	<p>Hjerteinsufficiens herunder hjerrestop</p>
<p>Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Respirationsdepression*** (se pkt. 4.4)</p>
<p>Mave-tarmkanalen Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Kvalme, epigastriske symptomer</p>
<p>Hud og subkutane væv Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Urticaria, kløe, udslæt, forbigående hårtab og pigmentforandringer</p>
<p>Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p>	<p>Muskelsvaghed* (se pkt. 4.4)</p>
<p>Nyrer og urinveje Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)</p>	<p>Urininkontinens</p>
<p>Det reproduktive system og mammae Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Erektile dysfunktion</p>
<p>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)</p>	<p>Træthed (søvnighed, energiløshed)* (se pkt. 4.4)</p>
<p>Undersøgelser Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>Nedsat antal blodplader</p>
<p>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)</p>	<p>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.</p>

Pædiatrisk population

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

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, kardiorepiratorisk depression og koma. Hvis koma forekommer, varer den normalt kun i få timer, men kan være mere langvarig og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Øget hyppighed af anfald kan forekomme hos patienter ved forhøjede plasmakoncentrationer (se pkt. 5.2). 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 kardiorepiratoriske 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. De centrale virkninger af benzodiazepiner er medieret gennem en forstærkning af GABAnerg neurotransmission ved hæmmende synapser. I tilstedeværelse af benzodiazepiner er affiniteten af GABA receptoren for neurotransmitteren forstærket gennem positiv allosterisk modulering. Dette medfører en øget virkning af frigjort GABA på den postsynaptiske transmembrane chloridionflux. Der er også dyreforsøg, som 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% med stor individuel forskel.

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. Svære toksiske virkninger, som øget hyppighed af anfald, udviklede sig i størstedelen af patienter med steady-state plasmakoncentrationer over 100 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-acetamido-clonazepam. Ligeledes forekommer hydroxyleringen af C-3 positionen. Hepatisk cytochrom P-450 3A4 er impliceret i nitroreduktionen af clonazepam til farmakologisk inaktive eller svage metabolitter.

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

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 30-40 timer og er uafhængig af dosis. Clearance er omkring 55 ml/min uanset køn, men vægtnormaliserede værdier faldt med øget kropsvægt.

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.

Farmakokinetik i forskellige populationer

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke farmakokinetikken af clonazepam. Baseret på farmakokinetiske kriterier er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Clonazepams plasmaproteinbinding hos patienter med cirrose er signifikant forskellig fra raske forsøgspersoner (frie fraktion $17,1 \pm 1,0\%$ vs $13,9 \pm 0,2\%$).

Selvom indflydelsen af nedsat leverfunktion på clonazepams farmakokinetik ikke er blevet yderligere undersøgt, indikerer erfaringen med andre nært beslægtede nitrobenzodiazepiner (nitrazepam), at clearance af ubundet clonazepam kan blive reduceret hos patienter med levercirrose.

Ældre

Farmakokinetikken af clonazepam hos ældre er ikke blevet fastslået.

Pædiatriske patienter

Samlet set er eliminationskinetikkerne hos børn svarende til de, der er observeret hos voksne. Serumkoncentrationen var i det samme interval (13-72 ng/ml) som de virksomme koncentrationer hos voksne efter terapeutiske doser til børn (0,03-0,11 mg/kg).

Hos nyfødte førte 0,10 mg/kg doser til koncentrationer mellem 28-117 ng/ml i slutningen af en kort infusion, faldende til 18-60 ng/ml 30 minutter senere. Doserne blev tolereret uden betydelige bivirkninger. Hos nyfødte afhænger clearance-værdier af den postnatale alder. Eliminationshalveringstider hos nyfødte er af samme størrelsesorden, som dem, der er indberettet hos voksne.

Hos børn blev der indberettet clearance-værdier på 0,42+/-0,32 ml/min/kg (alderen 2-18 år) og 0,88+/-0,4 ml/min/kg (alderen 7-12 år). Disse værdier faldt med øget kropsvægt. Ketogen diæt hos børn påvirker ikke clonazepam-koncentrationer.

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 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Rivotril dråber skal kasseres 4 måneder efter flaskens anbrud.

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

11. januar 2021