

 18. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clonazepam "Holsten", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33339

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clonazepam "Holsten"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Clonazepam "Holsten" 0,5 mg

1 tablet indeholder 0,5 mg clonazepam.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 134 mg lactose.

Clonazepam "Holsten" 2 mg

1 tablet indeholder 2 mg clonazepam.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver tablet indeholder 132 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

Clonazepam "Holsten" 0,5 mg

Hvid, rund, 8 mm i diameter, flad tablet mærket med "0.5" på den ene side og delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Clonazepam "Holsten" 2 mg

Hvid, rund, 8 mm i diameter, flad tablet mærket med "2" på den ene side og krydsdelekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to eller fire lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Clonazepam "Holsten" er indiceret som adjunktiv behandling eller monoterapi i refraktære tilfælde til behandlingen af de fleste typer af epilepsi, særligt absencer, herunder atypiske absencer, myokloniske‑atoniske anfald eller toniske‑atoniske anfald.

Clonazepam "Holsten" er kun indiceret som adjunktiv behandling til epileptiske spasmer (herunder infantile epileptiske spasmer (West syndrom)) og toniske‑kloniske anfald.

**4.2 Dosering og administration**

Dosis af Clonazepam "Holsten" skal justeres individuelt afhængigt af patientens tolerans og kliniske respons.

Før Clonazepam "Holsten" føjes til en eksisterende antikonvulsiv behandling, bør det overvejes, at brugen af flere antiepileptika kan føre til en øget forekomst af bivirkninger.

Dosering

*Indledende behandling*

For at undgå bivirkninger er det vigtigt, at behandlingen påbegyndes med en lav daglig dosis, f.eks.:

* Spædbørn og børn (≤ 10 år eller ≤ 30 kg kropsvægt): 0,01 mg/kg/dag til 0,05 mg/kg/dag.
* Børn (≥ 10 år eller > 30 kg kropsvægt): 0,25 mg to gange dagligt (en halv 0,5 mg‑tablet to gange dagligt).
* Unge (13 til 18 år) og voksne: 0,5 mg tablet to gange dagligt.

Herefter øges dosis gradvist i løbet af 2 til 4 ugers behandling, indtil patienten når den daglige vedligeholdelsesdosis.

*Vedligeholdelsesbehandling*

Til vedligeholdelsesbehandling ‑ afhængigt af alder ‑ kan retningslinjerne for dosis i nedenstående tabel anvendes.

For spædbørn og børn i alderen op til 10 år eller med en kropsvægt på op til 30 kg er vedligeholdelsesdosis 0,1 til 0,2 mg/kg/dag.

For at sikre optimal dosisjustering kan administration af andre lægemiddelformer/styrker (oral opløsning) være mere velegnede til denne population.

|  |
| --- |
| **Daglige doser til vedligeholdelsesbehandling** |
|  | **Dosis i mg** | **0,5 mg tabletter** | **2 mg tabletter** |
| Børn (≥ 10 år eller > 30 kg kropsvægt) | 3 til 6 | 6 til 12 | 1 ½ til 3 |
| Unge (i alderen 13 – 18 år) og voksne | 4 til 8 | 8 til 16 | 2 til 4 |

De daglige doser kan deles i 2 – 4 enkeltdoser i løbet af dagen, de kan om nødvendigt overskrides.

Den maksimale anbefalede daglige dosis for voksne er 20 mg.

Den daglige dosis for børn bør ikke overskride 0,2 mg/kg kropsvægt.

Behandlingen med Clonazepam "Holsten" bør ikke stoppes pludseligt, men dosis bør reduceres gradvist (se også pkt. 4.4).

Indledningsvis god kontrol kan aftage hos nogle patienter efter et par måneders behandling med Clonazepam "Holsten".

Særlige populationer

*Ældre og svækkede patienter*

Den lavest mulige dosis bør anvendes. Der bør udvises særlig forsigtighed, især i perioden med gradvis dosisøgning.

*Nedsat nyrefunktion*

Clonazepams sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt, men baseret på farmakokinetiske overvejelser er dosisjustering ikke nødvendig hos disse patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med svært nedsat leverfunktion må ikke få behandling med clonazepam (se pkt. 4.3).

Patienter med let til moderat nedsat leverfunktion bør have den lavest mulige dosis.

*Kronisk respirationsinsufficiens*

Individuel dosisjustering bør overvejes hos disse patienter.

Administration

Clonazepam "Holsten" er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages sammen med væske, tabletterne må ikke tygges.

Tabletterne har en delekærv, som gør det muligt at administrere lavere doser. Placér tabletten med delekærven opad, og tryk ned på den for at dele den.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller andre benzodiazepiner eller overfor et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Afhængighed af lægemidler, stoffer eller alkohol
* Koma
* Svær respirationsinsufficiens
* Svært nedsat leverfunktion, da benzodiazepiner kan forårsage leverencefalopati.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Virkningen kan mindskes under behandling med clonazepam.

*Risiko ved samtidig brug af opioider*

Samtidig brug af Clonazepam "Holsten" og opioider kan resultere i sedation, respirationsdepression, koma og død. Som følge af disse risici bør samtidig ordination af sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler såsom Clonazepam "Holsten", med opioider kun finde sted hos patienter, hos hvem der ikke findes alternative behandlingsmuligheder. Hvis det besluttes at ordinere Clonazepam "Holsten" samtidig med opioider, skal den laveste effektive dosis anvendes, og behandlingsvarigheden skal være så kort som muligt (se også de generelle dosisanbefalinger under pkt. 4.2).

Patienterne bør følges nøje for tegn og symptomer på respirationsdepression og sedation. I den forbindelse anbefales det på det kraftigste at oplyse patienter og deres omsorgspersoner (når det er relevant) om at være opmærksomme på disse symptomer (se pkt. 4.5).

*Nedsat leverfunktion*

Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af Clonazepam "Holsten" til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion, disse patienter bør derfor have den lavest mulige dosis.

*CNS‑forstyrrelser*

Clonazepam "Holsten" bør kun anvendes med særlig forsigtighed hos patienter med spinal eller cerebellær ataksi.

*Myasthenia gravis*

Der skal udvises særlig forsigtighed ved administration af Clonazepam "Holsten" til patienter med myasthenia gravis.

*Samtidig brug af lægemidler med en undertrykkende virkning på centralnervesystemet*

Clonazepam "Holsten" bør ikke tages samtidig med lægemidler, der har en undertrykkende virkning på centralnervesystemet, da dette kan øge de kliniske virkninger af Clonazepam "Holsten" og resultere i udtalt sedation, herunder koma eller død, og klinisk signifikant respirationsdepression og/eller kardiovaskulær depression (se pkt. 4.5 og 4.9).

*Psykiske og "paradoksale" reaktioner*

Det er kendt, at brugen af benzodiazepiner kan føre til såkaldte "paradoksale" reaktioner såsom agitation, excitabilitet, irritabilitet, aggression, angst, vrangforestillinger, vrede, mareridt, hallucinationer, psykose, upassende adfærd og andre adfærdsforstyrrelser (se pkt. 4.8). I sådanne tilfælde skal behandlingen med lægemidlet stoppes. Paradoksale reaktioner forekommer hyppigere hos børn og unge samt ældre end hos voksne.

Det frarådes at anvende benzodiazepiner som primær behandling af psykotiske lidelser.

*Amnesi*

Benzodiazepiner kan forårsage anterograd amnesi. Det betyder, at der (normalt få timer) efter indtagelse af lægemidlet kan udføres handlinger, som patienten ikke kan huske senere. Amnestiske virkninger kan være forbundet med upassende adfærd.

Risikoen for anterograd amnesi stiger i henhold til dosis (se pkt. 4.8).

*Søvnapnø*

Brug af benzodiazepiner frarådes ved søvnapnø på grund af den mulige additive effekt på respirationsdepression. Søvnapnø synes at være mere almindelig hos patienter med epilepsi, og sammenhængen mellem søvnapnø, forekomsten af absencer og postiktal hypoksi må relateres til benzodiazepin‑induceret sedation og respirationsdepression. Clonazepam "Holsten" bør kun anvendes til epileptiske patienter med søvnapnø, når den forventede fordel opvejer den potentielle risiko.

*Sygdomme i respirationsvejene*

Særlig omhyggelig individuel dosering er påkrævet i tilfælde af eksisterende sygdomme i respirationsorganerne (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom) samt ved samtidig behandling med andre centralt virkende lægemidler eller antikonvulsiva (antiepileptiske lægemidler) (se også pkt. 4.5). Den respirationsdeprimerende virkning kan forværres ved tilstedeværelse af luftvejsobstruktion eller hjerneskade eller ved samtidig brug af andre respirationsdeprimerende lægemidler. Respirationsdepression kan normalt undgås ved omhyggelig og individuel justering af dosis.

*Epilepsi*

Dosis af clonazepam skal omhyggeligt justeres til de individuelle behov hos patienter, der får behandling med centralt virkende lægemidler eller antikonvulsiva (se pkt. 4.5).

Clonazepam "Holsten" må ikke seponeres pludseligt hos patienter med epilepsi, da dette kan forårsage status epilepticus. Hvis en dosisreduktion eller seponering af Clonazepam "Holsten" bliver nødvendig ud fra et klinisk synspunkt, skal dosis reduceres gradvist. Kombinationsbehandling med andre antiepileptika er indiceret.

Ved visse former for epilepsi, kan der ses en stigning i anfaldshyppigheden under langtidsbehandling (se pkt. 4.8).

*Depression*

Patienter med depression og/eller selvmordsforsøg i anamnesen bør behandles under nøje overvågning. Under visse omstændigheder kan depressive symptomer forstærkes, hvis den underliggende sygdom ikke behandles hensigtsmæssigt med antidepressiva (risiko for selvmord).

Selvmordstanker og ‑adfærd er blevet rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og ‑adfærd. Mekanismen, som giver anledning til disse bivirkninger, er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko ved brug af Clonazepam "Holsten".

Derfor bør patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og ‑adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og deres omsorgspersoner) bør rådes til straks at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og ‑adfærd.

Bivirkninger relateret til nervesystemet og skeletmuskulaturen samt træthed, som forekommer relativt hyppigt og generelt er forbigående, forsvinder normalt spontant eller efter dosisreduktion under behandlingen. Disse bivirkninger kan delvist forebygges ved langsomt dosisøgning i starten af behandlingen (se pkt. 4.8).

Der kan forekomme reversible forstyrrelser, såsom dysartri, nedsat bevægelseskoordinering og gangforstyrrelser (ataksi) samt nystagmus og synsforstyrrelser (diplopi), især ved langtidsbehandling og ved brug af høje doser.

*Stofmisbrug og afhængighed*

Brug af benzodiazepiner kan medføre udvikling af psykisk og fysisk afhængighed (se pkt. 4.8). Dette gælder ikke kun ved misbrug af særligt høje doser, men også inden for det terapeutiske dosisområde. Risikoen for afhængighed stiger med dosis og varigheden af behandlingen.

Hvis der er udviklet fysisk afhængighed, vil en pludselig afbrydelse af behandlingen ledsages af abstinenssymptomer (se nedenfor).

*Seponerings‑/abstinenssymptomer*

Der kan forekomme abstinenssymptomer, navnlig når langtidsbehandling stoppes, især hvis dosis er høj. Abstinenssymptomer kan omfatte tremor, svedtendens, agitation, søvnforstyrrelser og angst, hovedpine, diarré, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, humørsvingninger, forvirring, irritabilitet og epileptiske anfald (som kan være relateret til den underliggende tilstand). I svære tilfælde kan følgende symptomer også forekomme: derealisering, depersonalisering, hyperakusis, følelsesløshed og paræstesi i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, lyd og fysisk kontakt eller hallucinationer.

Pludselig reduktion af den daglige dosis eller pludselig seponering af et kortere behandlingsforløb kan også forårsage midlertidige abstinenssymptomer (rebound‑fænomen).

Da risikoen for abstinens‑ eller seponeringssymptomer er større efter pludseligt ophør af behandlingen, bør pludselig seponering af Clonazepam "Holsten" 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 sedativa taget i dagtimerne (krydstolerance).

*Porfyri*

Clonazepam kan have en porfyrogen virkning. Derfor bør Clonazepam "Holsten" anvendes med forsigtighed hos patienter med porfyri.

Lactose

Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose‑/galactosemalabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

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 aldersrelaterede ændringer i lægemiddelreceptor‑interaktioner, post‑receptor mekanismer og organfunktion.

Pædiatrisk population

Clonazepam "Holsten" kan forårsage øget spytudskillelse og bronkial hypersekretion hos spædbørn og småbørn. Derfor skal der være særlig opmærksomhed på at opretholde frie luftveje.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Opioider

Samtidig anvendelse af sedativa, såsom benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler såsom Clonazepam "Holsten", med opioider øger risikoen for sedation, respirationsdepression, koma og død som følge af additiv undertrykkende virkning på CNS. Dosis og varigheden af samtidig anvendelse bør begrænses (se pkt. 4.4).

Clonazepam "Holsten" kan anvendes samtidig med et eller flere antiepileptika.

Når et andet lægemiddel tilføjes, bør patientens respons på behandlingen imidlertid overvåges nøje, da bivirkninger, såsom sedation og apati, kan forekomme hyppigere. I så fald skal dosis af hvert af lægemidlerne justeres for at opnå den ønskede optimale virkning (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske interaktioner

Samtidig behandling med leverenzyminducere, såsom barbiturater, hydantoiner og antiepileptika (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, lamotrigin og, i mindre grad, valproat), kan øge nedbrydningen af clonazepam, hvilket forårsager højere clearance og op til 38 % lavere plasmaniveau af clonazepam.

Clonazepam "Holsten" kan påvirke koncentrationen af phenytoin. På grund af tovejs‑interaktionen mellem clonazepam og phenytoin, er der blevet observeret uændrede, øgede eller nedsatte phenytoin‑niveauer ved samtidig anvendelse af Clonazepam "Holsten", afhængigt af dosis og individuelle patientfaktorer.

Clonazepam kan ændre (generelt øge) plasmakoncentrationen af primidon.

Ved samtidig behandling med phenytoin eller med primidon bør plasmaniveauerne af disse aktive stoffer derfor overvåges.

Clonazepam inducerer ikke de enzymer, der er ansvarlige for dets egen metabolisme. Enzymerne, der er involveret i metabolismen af Clonazepam "Holsten", er ikke blevet entydigt identificeret, men det omfatter CYP3A4. Der bør udvises forsigtighed ved initiering og seponering, og under behandling med lægemidler, der er potente hæmmere eller inducere af CYP3A4, da dosisjustering kan være nødvendig.

De selektive serotoningenoptagelseshæmmere sertralin (svag CYP3A4‑inducer) og fluoxetin (CYP2D6‑hæmmer), og det antiepileptiske lægemiddel felbamat (CYP2C19‑hæmmer, CYP3A4‑inducer) påvirker ikke clonazepams farmakokinetik ved samtidig administration.

Farmakodynamiske interaktioner

Kombinationen af Clonazepam "Holsten" med valproatsyre kan i visse tilfælde føre til udvikling af absencer (petit mal).

Når Clonazepam "Holsten" tages samtidig med lægemidler, der undertrykker centralnervesystemet, og alkohol, kan der også forekomme forstærket sedation og hjerte‑respirationsdepression.

Patienter, der får behandling med Clonazepam "Holsten", bør undgå at indtage alkohol (se pkt. 4.4 og 4.9).

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Resultater fra non‑kliniske studier udelukker ikke, at clonazepam kan medføre medfødte misdannelser (se pkt. 5.3).

Epidemiologiske undersøgelser viser, 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 misdannelser hos nyfødte. Tilsvarende er det også muligt, at andre faktorer, såsom genetiske faktorer eller den epileptiske sygdom selv, kan have større betydning for udvikling af fødselsskaderne end behandlingen med lægemidler. Clonazepam bør kun anvendes til gravide kvinder, hvis den potentielle fordel for kvinden opvejer risikoen for fostret.

Hvis Clonazepam "Holsten" ordineres til en kvinde i den fødedygtige alder, bør hun rådes til straks at kontakte sin læge, hvis hun har til hensigt at blive gravid, eller hvis hun tror, at hun er gravid.

Hvis behandling med Clonazepam "Holsten" er tvingende nødvendig, bør Clonazepam "Holsten" anvendes ved den laveste dosis, der giver den ønskede anfaldskontrol, under graviditet, især i første trimester, og kombinationen med andre antiepileptika bør undgås, hvis det er muligt.

Administration af høje doser Clonazepam "Holsten" i sidste trimester af graviditeten eller under fødslen kan forårsage uregelmæssig hjerterytme hos det ufødte barn, og hypotermi, hypotoni, let respirationsdepression og spisevanskeligheder ("floppy infant syndrome") hos den nyfødte.

Spædbørn født af mødre, der har taget benzodiazepiner konstant i de senere stadier af graviditeten, kan have udviklet fysisk afhængighed og kan have en vis risiko for at udvikle abstinenssymptomer efter fødslen.

Behandling med Clonazepam "Holsten" bør ikke afbrydes under graviditeten uden lægeligt samtykke, da pludselig seponering af behandlingen eller ukontrolleret dosisreduktion kan resultere i tilbagevenden af epileptiske anfald hos den gravide kvinde, hvilket kan skade hende eller det ufødte barn.

Amning

Clonazepam passerer over i modermælken i små mængder. Derfor frarådes Clonazepam "Holsten" under amning. Hvis behandling med Clonazepam "Holsten" er tvingende nødvendig, bør amningen afbrydes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Selv når det anvendes som foreskrevet, kan clonazepam hæmme reaktionsevnen i en sådan udstrækning, at evnen til at færdes i trafikken eller betjene maskiner påvirkes i væsentlig grad. Dette gælder især i kombination med alkohol. Derfor bør det helt undgås at føre motorkøretøj, betjene maskiner og udføre andre farlige aktiviteter, i det mindste under de første dage af behandlingen. Beslutningen skal tages af den behandlende læge i hvert enkelt tilfælde, og den skal baseres på patientens respons på behandlingen og den anvendte dosis (se pkt. 4.5 og 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Vurderingen af bivirkninger er baseret på følgende hyppigheder:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Følgende bivirkninger er blevet observeret:

|  |
| --- |
| **Immunsystemet** |
| *Meget sjælden* | Anafylaksi |
| *Ikke kendt* | Allergiske reaktioner |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| *Sjælden* | Ændringer i libido |
| *Ikke kendt* | Emotionelle forstyrrelser og humørsvingninger, forvirring og desorientering.Depression (kan dog også skyldes den underliggende sygdom).Paradoksale reaktioner:Rastløshed, agitation, irritabilitet, aggression, nervøsitet, fjendtlighed, angst, søvnforstyrrelser, vrangforestillinger, vrede, mareridt, unormale drømme, hallucinationer, psykose, hyperaktivitet, uhensigtsmæssig adfærd og andre adfærdsmæssige forstyrrelser. |
| **Nervesystemet** |
| *Almindelig* | Koncentrationsforstyrrelser, somnolens, forlænget reaktionstid, nedsat muskeltonus, svimmelhed og ataksi (se pkt. 4.4) |
| *Sjælden* | Hovedpine |
| *Meget sjælden* | Generaliserede anfald |
| *Ikke kendt* | Reversible forstyrrelser såsom langsom eller sløret tale (dysartri), nedsat bevægelseskoordinering og gangforstyrrelser (ataksi) og øjetremor (se pkt. 4.4)Anterograd amnesi og amnestiske virkninger, som kan være forbundet med uhensigtsmæssig adfærd (se pkt. 4.4)Øgning i anfaldshyppigheden ved visse epilepsiformer (se pkt. 4.4) |
| **Øjne** |
| *Almindelig* | Nystagmus |
| *Ikke kendt* | Reversible synsforstyrrelser (diplopi) (se pkt. 4.4) |
| **Hjerte** |
| *Ikke kendt* | Hjertesvigt herunder hjertestop |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| *Ikke kendt* | Respirationsdepression (se pkt. 4.4) |
| **Mave‑tarm‑kanalen** |
| *Sjælden* | Kvalme og epigastrisk ubehag |
| **Hud og subkutane væv** |
| *Sjælden* | Urticaria, pruritus, udslæt, forbigående hårtab og pigmentforandringer |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| *Almindelig* | Muskelsvaghed (se pkt. 4.4) |
| **Nyrer og urinveje** |
| *Sjælden* | Urininkontinens |
| **Det reproduktive system og mammae** |
| *Sjælden* | Erektil dysfunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| *Almindelig* | Træthed (søvnighed, mathed) (se pkt. 4.4) |
| **Undersøgelser** |
| *Sjælden* | Trombocytopeni |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| *Ikke kendt* | Fald og frakturer. Risikoen er øget hos patienter, som samtidig tager sedativa eller indtager alkohol, og hos ældre personer. |

Clonazepam har et primært afhængighedspotentiale. Selv hvis det tages dagligt i et par uger, er der risiko for udvikling af afhængighed (se pkt. 4.4, Stofmisbrug og afhængighed). Når behandlingen med clonazepam stoppes, kan der forekomme seponerings‑ eller abstinenssymptomer (se pkt. 4.4, Seponerings‑/abstinenssymptomer).

Pædiatrisk population

*Det endokrine system:* Isolerede tilfælde af reversibel udvikling af præmature, sekundære kønskarakterer (ufuldstændig pubertas praecox).

*Luftveje, thorax og mediastinum:* Øget spytudskillelse og bronkial hypersekretion hos spædbørn og småbørn (se pkt. 4.4).

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

Benzodiazepiner forårsager ofte døsighed, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering af Clonazepam "Holsten" er meget sjældent livsfarligt, hvis lægemidlet tages alene. Det kan dog forårsage arefleksi, apnø, hypotension, cirkulatorisk og respiratorisk depression og koma. Hvis der forekommer koma, varer det normalt kun i få timer, men det kan imidlertid være mere langvarigt og cyklisk, særligt hos ældre patienter. Det kan forekomme øget anfaldshyppighed, særligt hos patienter med supraterapeutiske plasmakoncentrationer (se pkt. 5.2). Benzodiazepiners respirationsdepressive virkning forværrer eksisterende respirationsforstyrrelser og er derfor mere alvorlig hos patienter med respiratoriske sygdomme.

Benzodiazepiner øger virkningen af andre stoffer, der påvirker centralnervesystemet, herunder alkohol.

Behandling

Patientens vitale tegn skal overvåges, og der skal iværksættes understøttende tiltag afhængigt af patientens kliniske tilstand. Der kan specielt være behov for symptomatisk behandling af kardiorespiratoriske virkninger og virkninger på centralnervesystemet.

Efter indtagelse af en overdosis af Clonazepam "Holsten" bør yderligere absorption forhindres ved anvendelse af passende tiltag, såsom administration af aktivt kul inden for 1 – 2 timer. Hvis der anvendes aktivt kul til døsige patienter, er det nødvendigt at holde luftvejene frie. I tilfælde af at der er indtaget andre medikamenter, kan maveskylning overvejes. Det frarådes imidlertid som rutinebehandling.

**Advarsel**

Brug af benzodiazepin‑antagonisten flumazenil er ikke indiceret til patienter med epilepsi, der får behandling med benzodiazepiner. Antagonisme af benzodiazepin‑virkningen kan fremprovokere krampeanfald hos disse patienter.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, benzodiazepin‑derivater, ATC‑kode: N03AE01.

De centrale virkninger af benzodiazepiner er medieret gennem en forstærkning af GABAerg neurotransmission ved hæmmende synapser. I tilstedeværelse af benzodiazepiner er affiniteten af GABA‑receptorerne for neurotransmitteren forstærket gennem positiv allosterisk modulering, hvilket resulterer i en øget effekt af frigjort GABA på den postsynaptiske transmembrane chloridionflux.

Clonazepam, har sedative, søvnfremkaldende, angstdæmpende, muskelafslappende og antikonvulsive egenskaber. Den antikonvulsive virkning er mere udtalt end de andre virkninger.

Virkningsmekanismen er at forstærke de hæmmende mekanismer, der er naturligt til stede i CNS, og som involverer neurotransmitteren GABA (γ‑aminosmørsyre). Derudover viser data fra dyr en effekt af clonazepam på serotonin. Data fra dyrestudier og elektroencephalografiske undersøgelser hos mennesker har vist, at clonazepam hurtigt undertrykker mange typer af paroksysmatisk aktivitet, herunder spike‑waves ved absencer (petit mal), langsomme spike‑waves, generaliserede spike‑waves, spikes med temporal og anden lokalisering samt uregelmæssige spikes og waves.

Generaliserede EEG‑afvigelser undertrykkes mere regelmæssigt end fokale afvigelser. Clonazepam har god virkning på generaliseret og fokal epilepsi baseret på disse fund.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Clonazepam absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt efter oral administration. Den maksimale plasmakoncentration af clonazepam opnås efter 1 – 4 timer. Absorptionshalveringstiden er ca. 25 minutter.

Clonazepams absolutte biotilgængelighed er ca. 90 % med stor individuel forskel.

Plasmakoncentrationerne af clonazepam ved *steady‑state* med dosering én gang dagligt er tre gange højere end efter en enkelt oral dosis. Den forventede akkumulationsratio er 5 for indtag to gange dagligt og 7 for indtag tre gange dagligt. Efter gentagne orale doser på 2 mg clonazepam tre gange dagligt var plasmakoncentrationerne ved *steady‑state* i gennemsnit 55 ng/ml før dosering. Dosis‑plasmakoncentrationsforholdet er lineært. Terapeutisk virkningsfulde plasmakoncentrationer af clonazepam varierer fra 20 til 70 ng/ml. Svære toksiske virkninger, herunder øget anfaldshyppighed, udviklede sig i størstedelen af patienter med *steady‑state* plasmakoncentrationer over 100 ng/ml.

Fordeling

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

Fordelingshalveringstiden er ca. 0,5 – 1 time. Fordelingsvolumen for er 3 l/kg. Plasmaproteinbindingen er 82 – 86 %. Det må antages, at clonazepam krydser placentabarrieren, og clonazepam er blevet påvist i modermælk.

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 cytokrom P450 3A4 er impliceret i nitroreduktionen af clonazepam til farmakologisk inaktive eller svage aktive metabolitter.

50 % – 70 % af en clonazepam‑dosis udskilles som metabolitter i urinen og 10 % – 30 % udskilles i fæces. Den renale udskillelse af uændret clonazepam er normalt mindre end 2 % af den administrerede dosis. Metabolitterne forekommer i urinen som både frie og konjugerede (som glucuronider og sulfater) forbindelser.

Elimination

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

Farmakokinetik hos særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Nyresygdom påvirker ikke farmakokinetikken af clonazepam. Derfor er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Clonazepams plasmaproteinbinding hos patienter med cirrose er markant forskellig fra raske forsøgspersoner (fri fraktion 17,1 ± 1,0 % *vs.* 13,9 ± 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 undersøgt.

*Pædiatrisk population*

Generelt svarer eliminationskinetikken hos børn og unge til den, der er observeret hos voksne. Serumkoncentrationerne var i det samme interval (13 – 72 ng/ml) som de virksomme koncentrationer hos voksne efter administration af terapeutiske doser (0,03 – 0,11 mg/kg) til børn og unge.

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

Hos børn er der blevet indberettet clearance‑værdier på 0,42 ± 0,32 ml/min/kg (alder 2 – 18 år) og 0,88 ± 0,4 ml/min/kg (alder 7 – 12 år). Disse værdier faldt med øget kropsvægt. Ketogen diæt påvirker ikke plasmakoncentrationen af clonazepam hos børn og unge.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Der er ikke udført konventionelle karcinogenicitetsstudier med clonazepam. I et kronisk toksicitetsstudie af 18 måneders varighed hos rotter blev der imidlertid ikke observeret behandlingsrelaterede histopatologiske forandringer ved doser op til den højest testede dosis på 300 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Genotoksiske studier, hvor der blev anvendt bakterielle systemer med *in vitro‑* eller værtsmedieret metabolisk aktivering, indikerede ikke et genotoksisk potentiale af clonazepam.

Reproduktionstoksicitet

Studier, der undersøgte rotters fertilitet og reproduktive adfærd, viste en reduceret drægtighedsrate og reduceret overlevelsesrate for afkommet ved doser på 10 og 100 mg/kg/dag.

Der blev ikke observeret maternelle eller embryoføtale bivirkninger hos mus eller rotter efter oral administration af clonazepam ved doser på op til henholdsvis 20 eller 40 mg/kg/dag under organogenesen.

I flere studier med kaniner blev der observeret en lav, ikke‑dosisrelateret forekomst af konsistente mønstre af misdannelser (ganespalte, åbne øjenlåg, sammenvoksninger af de sternale segmenter og defekter på lemmerne) efter administration af clonazepam‑doser på op til 20 mg/kg/dag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Majsstivelse

Lactose

Cellulose, mikrokrystallinsk

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

0,5 mg tabletter og 2 mg tabletter

Hvid HDPE‑beholder med et hvidt, rundt, børnesikret låg af plastic med integreret tørremiddel (silicagel).

Pakningsstørrelser: 50, 100 og 150 tabletter.

0,5 mg tabletter

OPA/Al/PVC//Al‑blister med integreret tørremiddel. I hver blister er hver tablet forbundet med et molekylært si‑tørremiddel (silicasyre). Blisteret er pakket i kartonæske.

Pakningsstørrelser: 30, 50, 100, 150 og 200 tabletter.

2 mg tabletter

OPA/Al/PVC//Al‑blister pakket i kartonæske.

Pakningsstørrelser: 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Holsten Pharma GmbH

Hahnstrasse 31‑35

60528 Frankfurt am Main

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,5 mg: 69113

2 mg: 69115

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. december 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-