

 14. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Clonazepam "Vital Pharma Nordic",**

**koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32328

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Clonazepam "Vital Pharma Nordic"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat til opløsning (én ampul) indeholder 1 mg clonazepam.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Vandfrit ethanol (158 mg/ml), benzylalkohol (31 mg/ml), propylenglycol (805 mg/ml).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning

En farveløs eller let gullig-grønlig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Behandling af epilepsi, generelle anfald (absencer, myoklone anfald, tonisk-kloniske anfald), partielle anfald og status epilepticus hos voksne og unge fra 12 år.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Dosering ved epilepsi*

Doseringen er individuel og tilpasses patientens alder, den kliniske virkning og tolerance. Se yderligere oplysninger om intravenøs administration i pkt. 4.4.

*Voksne og unge (12-18 år)*

Langsom intravenøs injektion (i ca. 5 minutter) af 1 ampul clonazepam (1 mg) fortyndet med 1,0 ml vand til injektionsvæsker. Til voksne og unge kan denne dosis gentages om nødvendigt. Den maksimalt anbefalede dosis til voksne og unge er 20 mg dagligt.

Dosen kan gives som en intramuskulær injektion eller langsom intravenøs infusion (se pkt. 6.6).

Kun i ekstraordinære tilfælde, hvor intravenøs administration ikke er mulig, bør den intramuskulære (i.m.) administrationsvej anvendes, fordi absorptionshastigheden efter i.m.-administration er langsom (efter i.m.-administration er Tmax 3 timer, se pkt. 5.2).

*Ældre*

Den lavest mulige dosis bør anvendes til ældre patienter, og der bør udvises forsigtighed ved titrering af dosen (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Pga. tilstedeværelsen af ethanol, benzylalkohol og propylenglycol i formuleringen er dette lægemiddel ikke indiceret til brug til spædbørn og børn under 12 år (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Clonazepams sikkerhed og virkning hos patienter med nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt. Med hensyn til farmakokinetik (se pkt. 5.2) er der dog ikke behov for dosisjustering til disse patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med alvorlig nedsat leverfunktion bør ikke behandles med clonazepam (se pkt. 4.3). Patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion bør gives den lavest mulige dosis.

*Seponering*

Behandling med clonazepam bør ikke afbrydes pludseligt. Afbrydelse bør ske med langsom dosisreduktion for at undgå udløsning af tonisk-kloniske anfald. Abstinenssymptomerne er meget forskellige og kan vare fra nogle få timer og op til en uge eller mere. I mindre alvorlige tilfælde kan abstinenssymptomerne være begrænsede til rysten, rastløshed, søvnløshed, angst, hovedpine og koncentrationsbesvær. Abstinenssymptomer som svedeture, muskel- og mavekramper og bevidsthedsændring kan forekomme. I sjældne tilfælde kan delirium og krampeanfald forekomme.

I tilfælde af abstinenssymptomer er omhyggelig medicinsk overvågning og patientstøtte nødvendig.

Administration

Lægemidlet kan administreres ved langsom intravenøs injektion, intravenøs infusion eller som en intramuskulær injektion.

*Langsom intravenøs injektion*

Langsom intravenøs injektion bør anvendes ved akut behandling, ikke til langsigtet behandling. Opløsningen i én ampul med lægemidlet indeholdende 1 mg af det aktive stof må kun anvendes efter fortynding med 1,0 ml vand til injektionsvæsker for at forhindre lokalirritation på injektionsstedet. Opløsningen til injektion bør klargøres umiddelbart før administration.

*Intravenøs infusion*

Opløsningen til infusion bør anvendes til langsigtet behandling og klargøres umiddelbart før administration.

Al intravenøs behandling bør administreres langsomt og under konstant overvågning af EEG, åndedræt og blodtryk.

*Intramuskulær injektion*

Kun i ekstraordinære tilfælde, hvor intravenøs administration ikke er mulig, bør den intramuskulære (i.m.) administrationsvej anvendes, fordi absorptionshastigheden efter i.m.-administration er langsom. Til intramuskulær injektion bør lægemidlet ikke fortyndes, fordi administrationen vil blive mere smertefuld.

Der er evidens for, at clonazepam kan adsorberes af plastinfusionsposer og -infusionssæt, der indeholder PVC. Dette kan føre til en reduktion i clonazepam-koncentrationen på op til 50 %, især i tilfælde, hvor de klargjorte poser, der indeholder clonazepam, opbevares i 24 timer eller mere, i varme omgivelser, eller hvor der anvendes lange slangesæt eller langsomme infusionshastigheder. Poser og infusionssæt, der indeholder PVC, bør undgås til infusion af clonazepam. Ved infusion af clonazepam bør der udvises forsigtighed ved skift mellem poser og infusionssæt, der indeholder PVC, og poser og infusionssæt, der ikke indeholder PVC.

**4.3 Kontraindikationer**

* Kendt overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre lægemidler i benzodiazepin-gruppen.
* Alvorligt åndedrætssvigt.
* Alvorlig nedsat leverfunktion.
* Patienter i koma.
* Patienter, der vides at misbruge lægemidler, stoffer eller alkohol.
* Børn under 12 år.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Selvmordstanker, selvmordsadfærd og depression*

Selvmordstanker og -adfærd er blevet rapporteret hos patienter, der har fået behandling med antiepileptika til forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Virkningsmekanismen vedrørende denne risiko er ikke kendt, og de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko for clonazepam.

Derfor bør patienterne overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og en passende behandling bør overvejes. Patienterne (og patienternes omsorgspersoner) bør søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd. Patienter med tidligere depression og/eller selvmordsforsøg bør holdes under nøje overvågning.

*CNS*

Clonazepam "Vital Pharma Nordic" må kun anvendes med særlig forsigtighed til patienter med spinal eller cerebellar ataksi.

*Brug samtidigt med alkohol/CNS-depressiva*

Samtidig brug af clonazepam og alkoholiske drikkevarer og/eller CNS-depressiva bør undgås. En sådan samtidig brug kan potentielt øge de kliniske virkninger af clonazepam, herunder alvorlig sedation, klinisk relevant respiratorisk og/eller kardiovaskulær depression (se pkt. 4.5).

*Amnesi*

Anterograd amnesi kan forekomme ved brug af benzodiazepiner i terapeutiske doser, og risikoen stiger ved højere doser.

*Myasthenia gravis*

Der bør udvises særlig forsigtighed ved administration af clonazepam til patienter med myasthenia gravis pga. den øgede risiko for muskelsvaghed og respiratorisk depression.

*Psykiatriske og "paradoksale" reaktioner*

Under behandling med benzodiazepiner er der rapporteret paradoksale reaktioner som rastløshed, agitation, irritabilitet, aggression, angst, vrangforestillinger, vrede, mareridt, hallucinationer, psykose, upassende adfærd og andre adfærdsmæssige forstyrrelser (se pkt. 4.8). Paradoksale reaktioner kan være en klassevirkning af benzodiazepiner. Hvis dette forekommer under behandlingen med Clonazepam "Vital Pharma Nordic", bør gradvis afbrydelse af behandlingen overvejes (se Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion). Paradoksale reaktioner er mere almindelige hos børn og ældre.

*Pædiatrisk population*

Pga. tilstedeværelsen af ethanol, benzylalkohol og propylenglycol i formuleringen er dette lægemiddel ikke indiceret til brug til spædbørn og børn under 12 år (se pkt. 4.3).

*Åndedrætsforstyrrelser*

Doseringen af clonazepam skal nøje tilpasses de individuelle behov hos patienter med allerede eksisterende sygdom i åndedrætsorganerne (f.eks. kronisk obstruktiv lungesygdom). Virkningerne på åndedrætsorganerne kan forværres af allerede eksisterende obstruktion af luftvejene eller hjerneskade, eller hvis der er givet lægemidler, der hæmmer åndedrættet. Som regel kan denne virkning undgås ved omhyggelig tilpasning af dosen til de individuelle behov.

*Modtagelighed*

Som alle lægemidler af denne type kan Clonazepam "Vital Pharma Nordic", afhængigt af dosering, administrationsmetode og individuel modtagelighed, ændre patientens reaktioner (f.eks. evne til at føre motorkøretøj, adfærd i trafikken) (se pkt. 4.7).

Som hovedregel må epilepsipatienter ikke føre motorkøretøj. Selv når tilstanden er tilstrækkeligt kontrolleret med clonazepam, bør man huske, at enhver stigning i dosis eller ændring af tidspunktet for administrationen kan ændre patientens reaktioner afhængigt af individuel modtagelighed. Se også pkt. 4.7.

*Samtidig antiepileptisk behandling*

Doseringen af clonazepam skal nøje tilpasses de individuelle behov hos patienter, der får behandling med andre centralt virkende lægemidler eller antikonvulsiva (antiepileptika) (se pkt. 4.5).

*Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion*

Administrationen af antikonvulsiva, herunder clonazepam, må ikke afbrydes pludseligt pga. risikoen for at fremskynde status epilepticus. Hvis den behandlende læge beslutter, at der er behov for dosisreduktion eller afbrydelse af behandlingen, skal dette gøres gradvist. I sådanne tilfælde anbefales en kombination med andre antiepileptika.

*Intravenøs administration*

En vene med en acceptabel diameter bør vælges til intravenøs administration. Injektionen skal administreres meget langsomt under konstant overvågning af EEG, åndedræt og blodtryk. Hurtig injektion eller utilstrækkelig diameter af venen er forbundet med risiko for tromboflebitis, som kan føre til trombose. Respiratorisk depression kan forekomme, især efter intravenøs administration af clonazepam.

Hos voksne og unge bør injektionshastigheden ikke overskride 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml af den fremstillede opløsning) pr. minut (se pkt. 4.2). Bivirkninger, der involverer nerve- og muskelsystemet, herunder træthed, er ret hyppige og som regel forbigående. De forsvinder som regel spontant i løbet af behandlingen eller med dosisreduktion. Disse virkninger kan til dels forebygges ved at øge dosen langsomt fra starten på behandlingen (se pkt. 4.8).

*Porfyri*

Clonazepam kan udløse anfald af porfyri. Derfor bør clonazepam anvendes med forsigtighed til patienter med porfyri.

*Tidligere stofmisbrug og afhængighed*

Brug af benzodiazepiner kan føre til udvikling af fysisk og psykologisk afhængighed (se pkt. 4.8). Især kan langtidsbehandling eller behandling med høje doser føre til reversible lidelser som dysartri, nedsat koordination af bevægelser og gangforstyrrelser (ataksi), nystagmus og synsforstyrrelser (diplopi). Anterograd amnesi kan forekomme ved brug af benzodiazepiner i terapeutiske doser, og risikoen stiger ved højere doser. Amnestiske virkninger kan være forbundet med uhensigtsmæssig adfærd. Ved visse former for epilepsi kan der muligvis forekomme en stigning i hyppigheden af anfald (se pkt. 4.8) under langsigtet behandling.

Risikoen for afhængighed og/eller misbrug stiger med dosis og behandlingens varighed. Den er også højere for patienter med tidligere alkohol- og/eller stofmisbrug.

Når fysisk afhængighed har udviklet sig, vil en brat afbrydelse af behandlingen følges af abstinenssymptomer. Under langsigtet behandling kan abstinenssymptomer udvikles efter længere tids brug, især med høje doser, eller hvis den daglige dosis reduceres hurtigt, eller behandlingen afbrydes brat. Symptomerne omfatter rysten, svedeture, agitation, søvnforstyrrelser og angst, hovedpine, muskelsmerter, ekstrem angst, anspændthed, rastløshed, forvirring, irritabilitet og epileptiske anfald, som kan være forbundet med den tilgrundliggende sygdom.

I alvorlige tilfælde kan følgende symptomer forekomme: derealisation, depersonalisering, hyperakusis, følelsesløshed og prikken i ekstremiteterne, overfølsomhed over for lys, støj og fysisk kontakt eller hallucinationer. Da risikoen for abstinenssymptomer er større efter pludselig afbrydelse af behandlingen, bør pludselig seponering af lægemidlet derfor undgås, og behandlingen bør - selv om den kun er af kort varighed - afsluttes ved gradvis reduktion af den daglige dosis. Risikoen for abstinenssymptomer øges, når benzodiazepiner administreres sammen med beroligende lægemidler i dagtimerne (krydstolerance).

*Ældre*

Særlig stor forsigtighed bør udvises hos ældre patienter i titreringsfasen af behandlingen med clonazepam. De farmakologiske virkninger af benzodiazepin ser ud til at være større hos ældre patienter. Dette kan føre til øgede muskelafslappende virkninger (som vil kunne medføre fald og brud), øgede kardiorespiratoriske virkninger og stærkere kognitive og sedative virkninger, sammenlignet med yngre patienter.

*Nedsat leverfunktion*

Benzodiazepiner kan fremkalde hepatisk encefalopati hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion. Derfor bør der udvises forsigtighed og anvendes den lavest mulige dosis i behandlingen af patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Clonazepam er kontraindiceret til patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Tidligere alkohol- eller stofmisbrug*

Dette lægemiddel bør anvendes med ekstrem forsigtighed til patienter med tidligere alkohol- og stofmisbrug eller i tilfælde af akut forgiftning med alkohol eller lægemidler.

**Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol, ethanol og propylenglycol**

*Benzylalkohol*

Dette lægemiddel indeholder 31 mg benzylalkohol pr. ampul, svarende til 31 mg/ml.

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, gravide eller ammende kvinder pga. risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

*Ethanol*

Dette lægemiddel indeholder 80 % v/v ethanol (alkohol), dvs. op til 158 mg ethanol pr. dosis svarende til 4 ml øl eller 2 ml vin pr. dosis.

En dosis på 20 mg af dette lægemiddel givet til en voksen, der vejer 70 kg, resulterer i en eksponering for ethanol på 45 mg/kg, hvilket kan forårsage en stigning i koncentrationen af ethanol i blodet på ca. 7,5 mg/100 ml (se rapporten EMA/CHMP/43486/2018, bilag 1).

Til sammenligning antages stigningen i koncentrationen af ethanol i blodet at være ca. 50 mg/100 ml for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl.

Mængden af alkohol i dette lægemiddel forventes ikke at påvirke voksne og unge.

Alkoholen i dette lægemiddel kan påvirke andre lægemidlers virkning. Samtidig administration af lægemidler, der indeholder fx propylenglycol eller ethanol, kan føre til akkumulering af ethanol og udløse bivirkninger, særligt hos yngre børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

Hvis dette lægemiddel indgives langsomt over 2 timer, kan alkoholens virkning være reduceret.

*Propylenglycol*

Dette lægemiddel indeholder 805 mg propylenglycol pr. ampul, svarende til 805 mg/ml.

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 leverfunktion.

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

Clonazepam "Vital Pharma Nordic" kan administreres sideløbende med et eller flere antiepileptika. Men hvis et ekstra lægemiddel føjes til patientens behandling, bør det involvere en omhyggelig evaluering af responsen på behandlingen, fordi der er større sandsynlighed for bivirkninger som sedation og apati. I sådanne tilfælde skal doseringen af hvert lægemiddel justeres for at opnå den optimale ønskede virkning.

Samtidig behandling med phenytoin eller primidon kan ændre (som regel øge) serumkoncentrationen af disse to stoffer.

*Farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner*

Antiepileptikaene phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, lamotrigin og valproat kan øge clonazepams clearance og derved nedbringe sidstnævntes plasmakoncentrationer under kombineret behandling.

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

*In vitro*-data tyder på, at CYP3A4 katalyserer metabolismen af clonazepam, men graden af CYP3A4-bidraget til eliminationen af clonazepam er ikke blevet kvantificeret *in vivo*. Det tilrådes at udvise forsigtighed ved indsættelse og afbrydelse samt under behandling med lægemidler, der er potente hæmmere eller inducere af CYP3A4, da der kan være behov for en dosisjustering. Sådanne lægemidler omfatter visse naturlægemidler, f.eks. Johannesurt (prikbladet perikon). Clonazepam i sig selv inducerer ikke de enzymer, der er ansvarlige for dets metabolisme.

De selektive serotoningenoptagelseshæmmere sertralin, fluoxetin og antiepileptikummet felbamat påvirker ikke clonazepams farmakokinetik i væsentlig grad ved samtidig administration.

*Farmakodynamiske lægemiddelinteraktioner*

Kombinationen af clonazepam med valproinsyre kan undertiden forårsage absencer.

Forstærkede virkninger på sedation, vejrtrækning og hæmodynamik kan forekomme ved samtidig administration af clonazepam og centralt virkende depressiva, herunder alkohol. Se pkt. 4.9 Overdosering for advarsler om andre CNS-depressiva, herunder alkohol.

I kombinationsbehandling med CNS-depressiva skal doseringen af hvert lægemiddel justeres for at opnå den optimale virkning.

Opioider

Samtidig brug af beroligende lægemidler som benzodiazepiner eller beslægtede lægemidler som clonazepam med opioider øger risikoen for sedation, respiratorisk depression, koma og dødsfald pga. en additiv CNS-depressiv virkning. Doseringen og varigheden af samtidig brug bør begrænses (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

*Risici i forbindelse med epilepsi og antiepileptika i almindelighed*

For alle antiepileptiske lægemidler har det vist sig, at forekomsten af misdannelser hos børn af behandlede kvinder er to til tre gange større end hyppigheden på ca. 3 % i den generelle befolkning. I den behandlede befolkning er en stigning i misdannelser blevet noteret i forbindelse med polyterapi. Det er dog ikke belyst, i hvilket omfang det er behandlingen og/eller den tilgrundliggende tilstand, der er ansvarlig. At afbryde antiepileptisk behandling kan resultere i en eksacerbation af sygdommen, hvilket kan være skadeligt for både moren og fosteret.

*Risici relateret til clonazepam*

Dyreforsøg har vist, at det ikke kan udelukkes, at clonazepam kan give medfødte misdannelser (se pkt. 5.3).

Clonazepam overføres til moderkagen hos mennesker. Hvis der gives høje doser i det sidste trimester af graviditeten eller under fødslen, kan det medføre uregelmæssig hjerterytme hos det ufødte barn, hypotermi, hypotoni, mild respiratorisk depression og dårlig ernæring hos den nyfødte. I enkeltstående tilfælde er der indberettet abstinenssymptomer hos barnet. Det er vigtigt at notere sig, at både graviditeten i sig selv og pludselig afbrydelse af behandlingen med lægemidlet kan forårsage eksacerbation af epilepsi.

Clonazepam "Vital Pharma Nordic" indeholder benzylalkohol. Da dette konserverings­middel kan gå over i moderkagen og forårsage toksisk ophobning (metabolisk acidose), bør Clonazepam "Vital Pharma Nordic" anvendes med forsigtighed under graviditet.

Clonazepam "Vital Pharma Nordic" indeholder propylenglycol. Selvom propylenglycol ikke har påvist reproduktionstoksicitet eller udviklingstoksicitet hos 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.

Amning

Clonazepam udskilles i human mælk i så stor en mængde, at der er en risiko for at påvirke ammede nyfødte/spædbørn, selv med terapeutiske doser.

Derfor bør amning ophøre under behandling med Clonazepam "Vital Pharma Nordic".

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

Mærkning.

Selv når clonazepam tages som foreskrevet, så kan det sløve reaktionsevnen i en sådan grad, at det svækker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Denne bivirkning forværres ved indtagelse af alkoholiske drikke.

At føre motorkøretøj, betjene maskiner og andre aktiviteter, der kræver ekstra opmærksomhed, bør derfor helt undgås eller som minimum undgås i behandlingens første dage.

**4.8 Bivirkninger**

**Bivirkninger fra indberetninger efter markedsføring**

Hyppighedskategorierne er følgende:

Meget almindelige (≥ 1/10)

Almindelige (> 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelige (> 1/1 000 til < 1/100)

Sjældne (> 1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjældne (< 1/10 000)

Ikke kendte (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse/hyppighed** | **Bivirkninger** |
| **Immunsystemet** |
| Meget sjældne | Anafylaktiske reaktioner |
| Ikke kendt | Overfølsomhed |
| **Psykiske forstyrrelser** |
| Sjælden | Seksuel dysfunktion |
| Ikke kendte | Følelsesmæssige lidelser, affektive lidelser, forvirring, desorientering, depression, rastløshed, irritabilitet, aggression, agitation, nervøsitet, fjendtlighed, angt, søvnforstyrrelser, vrangforestillinger, vrede, mareridt og unormale drømme, hallucinationer, psykomotorisk hyperaktivitet, psykoser, uhensigtsmæssig adfærd, andre uønskede adfærdspåvirkninger, afhængighed og abstinenssyndrom (se pkt. 4.4) |
| **Nervesystemet** |
| Almindelige | Nedsat koncentrationsevne, døsighed, forsinket reaktionsevne, hypotoni, svimmelhed, ataksi (se pkt. 4.4), nystagmus |
| Sjælden | Hovedpine |
| Ikke kendte | Reversible lidelser (dysartri, nedsat koordination af bevægelser og gangbesvær (ataksi)), anterograd amnesi og amnesi, som kan være forbundet med uhensigtsmæssig adfærd (se pkt. 4.4), epilepsi |
| **Øjne** |
| Ikke kendt | Diplopi (se pkt. 4.4) |
| **Hjerte** |
| Ikke kendt | Hjertesvigt (inklusive hjertestop) |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke kendt | Respiratorisk depression (se pkt. 4.4) |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Sjældne | Kvalme, smerte i den øverste del af maven |
| **Hud og subkutane væv** |
| Sjældne | Nældefeber, kløe, udslæt, forbigående hårtab, pigmentændringer |
| **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 | Udmattelse (træthed, apati) (se pkt. 4.4) |
| Ikke kendte | Paradoksale reaktioner, herunder irritabilitet, tromboflebitis/trombose |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Ikke kendt | Risiko for fald og brud |
| **Undersøgelser** |
| Sjælden | Trombocytopeni |

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 "Vital Pharma Nordic" er sjældent livstruende, hvis lægemidlet tages alene, men kan føre til arefleksi, apnø, hypotension, kardiorespiratorisk depression og koma. Hvis koma indtræder, varer det som regel nogle få timer, men det kan være mere langvarigt og cyklisk, især hos ældre patienter. De åndedrætshæmmende virkninger af benzodiazepin er mere alvorlige hos patienter med sygdomme i åndedrætsorganerne.

Benzodiazepiner forstærker virkningerne af andre CNS-depressiva, herunder alkohol.

Behandling

Det er nødvendigt at overvåge patientens vitale tegn og træffe nødvendige foranstaltninger afhængigt af patientens kliniske status. Patienterne kan især have brug for symptomatisk behandling for kardiorespiratoriske virkninger eller virkninger på centralnervesystemet.

Hvis den hæmmende virkning på centralnervesystemet er alvorlig, kan det overvejes at anvende flumazenil, en benzodiazepinantagonist, men under nøje overvågede forhold. Flumazenil har en kort halveringstid (ca. en time), hvorfor patienter, som får behandling med flumazenil, skal overvåges, efter at lægemidlets virkninger er aftaget. Flumazenil skal anvendes med ekstrem forsigtighed sammen med lægemidler, der nedsætter anfaldstærsklen (f.eks. tricykliske antidepressiva). Yderligere oplysninger om den korrekte brug af flumazenil (Anexat) er angivet i lægemidlets Produktresumé.

Advarsel

Benzodiazepinantagonisten flumazenil er ikke indiceret til patienter med epilepsi, som får behandling med benzodiazepiner. Behandling af disse patienter med benzodiazepinantagonister kan fremkalde anfald.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Benzodiazepiners centrale virkningsmekanisme sker via en forstærkning af GABA-medieret hæmning. Clonazepam binder sig til benzodiazepinreceptorerne og forstærker dermed GABA-systemet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter i.m.-administration er Tmax ca. 3 timer, og biotilgængeligheden er 93 %. Uregelmæssigheder i clonazepams absorptionsprofil efter i.m.-administration er lejlighedsvist blevet observeret. Plasmakoncentrationerne af clonazepam, hvorved de optimale virkninger er blevet observeret, er mellem 20 og 70 ng/ml (gennemsnitligt 55 ng/ml).

Clonazepams plasmakoncentrationstærskel hos patienter med panikangst er ca. 17 ng/ml.

Fordeling

Clonazepam fordeles meget hurtigt til forskellige organer og kropsvæv, hvor det fortrinsvis optages af hjernestrukturer. Fordelingens halveringstid er ca. 0,5-3,5 timer. Den gennemsnitlige fordelingsmængde af clonazepam vurderes til ca. 3 l/kg. Clonazepams plasmaproteinbinding er 82-86 %.

Biotransformation

Biotransformationen af clonazepam involverer oxidativ hydroxylering ved C3-positionen og reduktion af 7-nitrogruppen med dannelse via 7-amino til 7-acetylaminoforbindelser. Hepatisk cytokrom P-450 3A4 er impliceret i nitroreduktionen af clonazepam til farmakologisk inaktive metabolitter. Hovedmetabolitten er 7-amino-clonazepam, som kun udviste ringe antikonvulsiv aktivitet i forsøg. Yderligere fire sekundære metabolitter er blevet identificeret.

Elimination

Den gennemsnitlige eliminationshalveringstid er 30-40 timer. Clearance er 55 ml/min. Eliminationskinetikken hos børn er nogenlunde lig med det, der er observeret hos voksne.

Af den samlede radioaktivitet af den radioaktivt mærkede orale dosis udskilles 50-70 % clonazepam i urinen og 10-30 % i fæces, næsten udelukkende i form af frie eller konjugerede metabolitter. Mindre end 2 % af uændret clonazepam viser sig i urinen. Metabolitterne er til stede i urinen både som frie og konjugerede (glucuronid- og sulfat)forbindelser.

Særlige populationer

*Patienter med nyresvigt*

Nyresygdom påvirker ikke clonazepams farmakokinetik. Baseret på kinetiske kriterier er der ikke behov for nogen dosisjustering til patienter med nyresvigt.

*Patienter med leversvigt*

Indvirkningen af nedsat leverfunktion på clonazepams farmakokinetik er ikke blevet undersøgt.

*Ældre*

Clonazepams farmakokinetik hos ældre personer er ikke blevet fastlagt.

*Pædiatrisk population*

Eliminationskinetikken hos børn er generelt nogenlunde lig med det, der er observeret hos voksne. Efter terapeutiske doser til børn (0,03-0,11 mg/kg) var serumkoncentrationerne inden for samme område (13‑72 ng/ml) som de effektive koncentrationer hos voksne.

Hos nyfødte resulterede doser på 0,10 mg/kg i koncentrationer på 28-117 ng/ml ved afslutningen af en kort infusion, som faldt til 18-60 ng/ml efter 30 minutter. Hos nyfødte afhang clearance-værdierne af den postnatale alder. Begrænsede data tyder på, at eliminationshalveringstiden pr. kilo kropsvægt hos for tidligt fødte og fuldbårne spædbørn (gestationsalder 28-42 uger, postnatal alder 0,5‑44 dage) er sammenlignelig med det, der er rapporteret for voksne.

Hos børn blev der rapporteret 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 stigende kropsvægt. Ketogen diæt til børn påvirker ikke koncentrationerne af clonazepam.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Karcinogenicitet

Der er ikke gennemført nogen 2-års karcinogenicitetsstudier med clonazepam. I et 18-måneders klinisk forsøg med rotter blev der ikke konstateret nogen behandlingsrelaterede histopatologiske forandringer op til den højeste dosis, der blev testet, på 300 mg/kg/dag.

Mutagenicitet

Genotoksicitetstest med brug af bakteriesystemer med in vitro- eller værtsmedieret metabolisk aktivering indikerede ikke nogen genotoksisk tilbøjelighed for clonazepam.

Forringelse af fertilitet

Studier til vurdering af fertilitet og generel reproduktionsfunktion hos rotter viste en nedsat graviditetsrate og forringet overlevelse af ungerne ved doser på 10 og 100 mg/kg/dag.

Teratogenicitet

Der blev ikke observeret nogen uønskede maternelle eller embryoføtale virkninger hos hverken mus eller rotter efter administration af oralt clonazepam under organogenese ved doser på henholdsvis 20 eller 40 mg/kg/dag.

I flere kaninforsøg blev der efter doser af clonazepam på op til 20 mg/kg/dag observeret en lav, ikke-dosis-relateret forekomst af et lignende mønster af misdannelser (ganespalte, øjenlågsmisdannelse, sammenvoksede brystben og lemmedefekter) (se pkt. 4.6).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vandfrit ethanol

Benzylalkohol

Iseddikesyre

Propylenglycol

**6.2 Uforligeligheder**

Infusionsvæsker med Clonazepam "Vital Pharma Nordic" må ikke fremstilles ved anvendelse af en natriumbicarbonatopløsning.

Opløsningen må ikke opbevares i PVC-poser, da det aktive stof clonazepam absorberes af PVC (se pkt. 4.2 og 6.6).

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Stabilitet i op til 2 timer ved stuetemperatur (25 ± 2 °C) og i køleskab (2-8 °C) er dokumenteret for fortyndet intravenøs infusionsvæske i

* 0,9 % NaCl
* 0,45 % NaCl + 2,5 % glucose
* 5 % glucose
* 10 % glucose

Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør lægemidlet anvendes umiddelbart efter fortynding.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstituering, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ampul af ravfarvet, gennemsigtigt borsilicatglas med høj hydrolytisk modstand (type I).

Ampullerne er pakket i to plastbakker, før de anbringes i papæsken.

Pakningsstørrelser: 10 ampuller á 1 ml.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Langsom intravenøs injektion

Opløsningen i én ampul med lægemidlet indeholdende 1 mg af det aktive stof må kun anvendes efter fortynding med 1,0 ml vand til injektionsvæsker for at forhindre lokalirritation på injektionsstedet. Opløsningen til injektion bør klargøres umiddelbart før administration. Intravenøs injektion bør foregå langsomt og under konstant overvågning af EEG, åndedræt og blodtryk.

Intravenøs infusion

Opløsningen til infusion bør klargøres umiddelbart før administration.

Bland højst 1 ml (= 1 mg) koncentrat i 85 ml opløsning til infusion. For eksempel kan 3 mg clonazepam (3 ampuller) fortyndes i 250 ml af følgende opløsninger: Intravenøs natriumchlorid-infusionsvæske 0,9 % w/v, intravenøs glucoseinfusionsvæske 5 % og 10 %, intravenøs natriumchlorid- og glucoseinfusionsvæske (0,45 % natriumchlorid og 2,5 % glucose).

Der er evidens for, at clonazepam kan adsorberes af plastinfusionsposer og -infusionssæt, der indeholder PVC, hvilket fører til en reduktion i clonazepam-koncentrationen på op til 50 %, især i tilfælde, hvor de klargjorte poser opbevares i 24 timer eller mere, i varme omgivelser, eller hvor der anvendes lange slangesæt eller langsomme infusionshastigheder. Poser og infusionssæt, der indeholder PVC, bør undgås til infusion af clonazepam. Ved infusion af clonazepam bør der udvises forsigtighed ved skift mellem poser og infusionssæt, der indeholder PVC, og poser og infusionssæt, der ikke indeholder PVC.

En eventuel ændring af farven af opløsningerne til injektion og intravenøse infusioner af lægemidlet har ingen indvirkning på lægemidlets aktivitet eller egenskaber.

Brug af emballager til infusionsvæske og infusionssæt af PVC til klargørelse af opløsninger af lægemidlet frarådes pga. den betydelige reduktion i indholdet af clonazepam under opbevaring. Opløsninger af lægemidlet beregnet til infusion i en 0,9 % NaCl-opløsning, 0,45 % NaCl-opløsning + 2,5 % glucoseopløsning, 5 % glucoseopløsning og 10 % glucoseopløsning, der opbevares ved stuetemperatur (25 ± 2 °C) i en emballage, der indeholder PVC, bør anvendes inden for 1 time af hensyn til tab af det aktive stof pga. adsorption på PVC.

Intramuskulær injektion

Kun i ekstraordinære tilfælde, hvor intravenøs administration ikke er mulig, bør den intramuskulære (i.m.) administrationsvej anvendes, fordi absorptionshastigheden efter i.m.-administration er langsom. Til intramuskulær injektion bør lægemidlet ikke fortyndes, fordi administrationen vil være mere smertefuld.

Medmindre det er uundgåeligt, må Clonazepam Vital Pharma Nordic ampuller med det aktive stof ikke fjernes fra den emballage, der beskytter lægemidlet mod lys.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vital Pharma Nordic ApS

Frederiksgade 11, st.th.

1265 København K

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65468

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. december 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. oktober 2024