

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivotril 0,5 mg tabletter

Rivotril 2 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Klonazepam 0,5 mg og 2 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Tabletter 0,5 mg: svakt oransje. Tablettene har delestrek. Tablettene kan deles i to like deler.

Tabletter 2 mg: hvite. Tablettene har delekors. Tablettene kan deles i fire like deler.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Rivotril er indisert primært som tilleggsbehandling eller til bruk i refraktære tilfeller for de fleste former for epilepsi, og spesielt for absenser inkludert atypiske absenser, Lennox-Gastaut syndrom, myokloniske og atoniske anfall. For infantile spasmer (inkludert West-syndrom) og tonisk-kloniske anfall er Rivotril kun indisert som tilleggsbehandling eller til bruk i refraktære tilfeller.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen av Rivotril må tilpasses individuelt i forhold til pasientens kliniske respons og toleranse. Før Rivotril legges til et eksisterende antikonvulsivt behandlingsregime, må det tas i betraktning at bruk av flere antikonvulsive legemidler kan resultere i økt forekomst av bivirkninger. Det er viktig å begynne med en lav dosering for å forhindre de doseavhengige bivirkninger som er mest fremtredende i initialfasen. Anbefalt initialdose er 0,01-0,02 mg/kg/dag, fordelt på 3-4 enkeltdoser, som økes gradvis avhengig av virkning og bivirkninger. Vedlikeholdsdose nås oftest etter 2-3 ukers behandling, men i mange tilfeller er det nødvendig med dosejusteringer i det videre forløp. Vedlikeholdsdosen vil hos de fleste være i området 0,05 til 0,20 mg/kg/dag. De kryssdelte tablettene kan lette den gradvise oppbygging av dosene, samt muliggjør administrering av lavere doser. Tabletter på 0,5 mg kan deles i to like deler og tabletter på 2 mg kan deles i 2 eller 4 like deler. For å dele tablettene holdes tablettensiden med delestrek/delekors vendt opp, og den ene halvdel av tablettene presses ned.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent overfølsomhet for klonazepam eller overfor et eller flere av hjelpestoffene. Alvorlig nedsatt lungefunksjon. Alvorlig nedsatt leverfunksjon, da benzodiazepiner kan utløse hepatisk encefalopati. Pasienter i koma eller pasienter med kjent legemiddel- eller alkoholmisbruk.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Noe tap av effekt kan forekomme under klonazepambehandling.

Nedsatt leverfunksjon: Benzodiazepiner kan ha en medvirkende rolle i å utløse tilfeller av hepatisk encefalopati ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. Spesiell forsiktighet bør utvises ved administrering av Rivotril til pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

CNS, psykose og depresjon: Rivotril bør brukes med stor forsiktighet hos pasienter med ataksi.

Benzodiazepiner er ikke anbefalt for primær behandling av psykotisk lidelse.

Selv mordstanker og selvmordsforsøk er rapportert hos pasienter i tilfeller hvor antiepileptika ble brukt ved ulike indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte studier av antiepileptiske legemidler har også vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Mekanismen for denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data ekskluderer ikke muligheten for økt risiko ved bruk av klonazepam.

Pasienter bør derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og selvmordsforsøk, og egnet behandling bør vurderes. Pasienter (eller pasientens omsorgspersoner) bør rådes til å kontakte lege dersom tegn på slik adferd oppstår.

Pasienter som tidligere har hatt depresjon og/eller har forsøkt selvmord bør holdes under tett oppsyn.

Myasthenia gravis: Som for alle legemidler med CNS-dempende og/eller muskelrelakserende egenskaper, bør spesiell forsiktighet utvises ved administrering av Rivotril til en pasient med myasthenia gravis.

Samtidig bruk av alkohol/legemidler med CNS-dempende egenskaper: Samtidig bruk av klonazepam og alkohol og/eller legemidler med CNS-dempende egenskaper bør unngås. Slik samtidig bruk kan øke klinisk effekt av klonazepam, inkludert alvorlig sedasjon som kan resultere i koma eller død, økt respiratorisk og/eller kardiovaskulær depresjon (se pkt. 4.5 og 4.7).

Rivotril bør brukes med stor forsiktighet ved akutt forgiftning med alkohol eller legemidler.

Psykiatriske og "paradoksale" reaksjoner: Det er kjent at paradoksale reaksjoner som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggressivitet, angst, vrangforestilling, sinne, mareritt, hallusinasjoner, psykoser, upassende adferd og andre uønskede adferdseffekter forekommer ved bruk av benzodiazepiner. Skulle dette oppstå, bør legemidlet seponeres. Paradoksale reaksjoner forekommer oftest hos barn og eldre.

Amnesi: Anterograd amnesi kan forekomme ved bruk av benzodiazepiner ved terapeutiske doser. Risikoen øker ved høyere doser.

Søvnapné: Benzodiazepiner er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med søvnapné på grunn av mulige additive effekter på respirasjonsdepresjon. Søvnapné ser ut til å være mer vanlig hos pasienter med epilepsi, og forholdet mellom søvnapné, forekomst av anfall og postikal hypoksi må vurderes i lys av benzodiazepin-indusert sedering og respirasjonsdepresjon. Rivotril bør derfor bare brukes når forventet nytte overstiger potensiell risiko hos epileptiske pasienter med søvnapné.

Respiratorisk sykdom: Nøye individuell tilpasning av Rivotril dosen er spesielt viktig hos pasienter med tidligere eksisterende luftveissykdommer (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom) (se pkt 4.5). Effekt på luftveissystemet kan forverres ved tidligere luftveisobstruksjon eller hjerneskade, eller hvis andre respirasjonshemmende legemidler er gitt.

Epilepsi: Nøye individuell tilpasing av Rivotril dosen er viktig hos pasienter som behandles med andre sentralstimulerende eller antikonvulsive (antiepileptiske) legemidler (se pkt. 4.5).

Bruk av antikonvulsive legemidler, inkludert Rivotril, hos pasienter med epilepsi bør ikke avbrytes plutselig, da det kan utløse status epilepticus. Ved behov for dosereduksjon eller seponering, bør dette gjøres gradvis.

Laktoseintoleranse: Pasienter med en sjelden form for arvet galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Porfyri: Rivotril skal brukes med forsiktighet hos pasienter med porfyri, da det kan ha porfyrogen effekt.

Tidligere misbruk av alkohol og legemidler: Klonazepam må brukes med stor forsiktighet til tidligere alkohol- og/eller legemidelmisbrukere. Tilvenning kan forekomme ved behandling med benzodiazepiner. Risikoen for fysisk og psykisk avhengighet er større ved høyere doser og øker med behandlingsvarighet, og mer uttalt i forut disponerte pasienter med en fortid med alkoholisme og/eller stoffmisbruk, personlighetsvansker eller andre alvorlige psykiske lidelser.

Nøye individuell tilpasning av dosen er spesielt viktig til eldre og svekkede pasienter.

Som en generell regel, er det ikke tillatt for pasienter med epilepsi å kjøre. Selv når pasienten er godt kontrollert med Rivotril, bør det huskes at enhver doseøkning eller endring av doseringstidspunkt kan endre pasientens reaksjoner, avhengig av individuell følsomhet.

Legemidelmisbruk og avhengighet: Bruk av benzodiazepiner kan medføre utvikling av fysisk og psykisk avhengighet av disse legemidlene (se pkt. 4.8). Særlig langtidsbehandling eller behandling med høye doser kan føre til reversible forstyrrelser som dysartri, redusert bevegelseskoordinering og ganglaksforstyrrelse (ataksi), nystagmus og synsforstyrrelse (diplopi). Risiko for anterograd amnesi, som kan oppstå med bruk av benzodiazepin-terapeutiske doser, øker ved høyere doser. Amnesi-effekten kan forbindes med uønsket adferd. Ved visse former for epilepsi er en økning i hyppighet av kramper (se pkt. 4.8) mulig ved langtidsbehandling.

Risiko for avhengighet øker med dose og behandlingsvarighet, den er også større hos pasienter med tidligere alkoholmisbruk og/eller legemiddelmisbruk. Misbruk har blitt rapportert hos poly-stoffmisbrukere. Rivotril bør brukes med stor forsiktighet til tidligere alkohol- og legemiddelmisbrukere.

Ved utvikling av fysisk avhengighet, vil plutselig behandlingsavbrudd følges av abstinenssymptomer. Ved langtidsbehandling, kan abstinenssymptomer utvikles etter en lengre periode, spesielt ved høye doser eller hvis den daglige dose reduseres hurtig eller avbrytes plutselig. Symptomene inkluderer tremor, svette, agitasjon, søvnforstyrrelser og angst, hodepine, diarè, muskelsmerte, ekstrem angst, spenning, rastløshet, humørsvingninger, forvirring, irritabilitet og epileptiske kramper som kan forbindes til den underliggende sykdom. I alvorlige tilfeller kan følgende symptomer forekomme: endret virkelighetsforståelse, endret personlighet, overfølsomhet for lyd, nummenhet og kribling i ekstremitetene, hypersensitivitet overfor lys, støy og fysisk kontakt, eller hallusinasjoner. Siden risikoen for abstinenssymptomer er større etter plutselig behandlingsavbrudd, bør plutselig avbrudd derfor unngås og behandling, selv om den kun er kortvarig, bør avsluttes gradvis ved å redusere den daglige dosen. Risikoen for abstinenssymptomer øker når benzodiazepiner brukes sammen med beroligende midler på dagtid (krysstoleranse).

Eldre: Selv ved like plasmakonsentrasjoner av benzodiazepiner er de farmakologiske effektene større hos eldre pasienter enn hos yngre pasienter. Dette kan skyldes aldersrelaterte endringer i legemiddel-reseptor interaksjoner, post-reseptor mekanismer og organfunksjon. Lavest mulig dose skal brukes hos eldre, og forsiktighet bør utvises under opptitrering.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kan kombineres med andre antiepileptika og andre sentraltvirkende medikamenter, men dosering av hvert legemiddel må justeres for optimal effekt. Økt sannsynlighet for uønskede effekter som tretthet og apati, gjør at hvert enkelt legemiddel må tilpasses nøye for å oppnå ønsket effekt.

Samtidig bruk med fenytoin eller primidon kan endre plasmakonsentrasjonen av fenytoin eller primidon (vanligvis økning).

Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner:

Antiepileptika som fenytoin, barbiturater, karbamazepin, lamotrigin og i mindre grad valproat kan øke clearance av klonazepam og dermed redusere plasmakonsentrasjoner av klonazepam med opptil 38 % ved samtidig bruk.

Rivotril kan påvirke fenytoin konsentrasjonen. På grunn av at klonazepam-fenytoin-interaksjonen er toveis, har fenytoin nivåene vist seg å forbli uendret, øke eller bli redusert ved samtidig administrasjon med Rivotril, avhengig av dose og pasientfaktorer. Rivotril i seg selv induserer ikke enzymer, ansvarlig for dens egen metabolisme. Det er ikke klarlagt hvilke enzymer som er involvert i metabolismen av Rivotril, men CYP3A4 er en av dem. Inhibitorer av CYP3A4 (f. eks. flukonazol) kan hemme metabolismen av Rivotril og føre til unormalt store konsentrasjoner og effekter.

De selektive serotoninreopptakshemmerne sertralin (svak CYP3A4-induser), fluoksetin (CYP2D6-hemmer) og antiepileptikumet felbammat (CYP2C19-hemmer; CYP3A4-induser) påvirker ikke farmakokinetikken til klonazepam når det administreres samtidig.

Farmakodynamiske legemiddelinteraksjoner:

Kombinasjon med valproinsyre kan forårsake petit mal status epilepticus.

Samtidig bruk med andre sentraltvirkende medikamenter, inkludert alkohol, kan gi forsterkende bivirkninger som feks. sedasjon og kardio-respirasjonsdepresjon.

Alkohol bør unngås ved behandling med klonazepam.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet:

Basert på funn i prekliniske studier kan det ikke utelukkes at klonazepam kan gi mulighet for medfødte misdannelser (se pkt 5.3). Data fra et begrenset antall gravide kvinner som har brukt benzodiazepiner under graviditet har vist økt risiko for misdannelser og nevrologisk dysfunksjon hos barnet. Det er imidlertid uklart hvilket legemiddel eller hvilke kombinasjoner av legemidler som har gitt misdannelser hos nyfødte. Muligens er det også andre faktorer, f.eks. genetiske faktorer eller den epileptiske sykdommen i seg selv, som kan være en medvirkende årsak.

Høye doser i siste trisemester av graviditeten eller under fødselsveer kan forårsake uregelmessig hjerterytme hos det nyfødte barnet og hypotermi, hypotoni, svakt åndedrettsbesvær og diebesvær hos det nyfødte barnet. Klonazepam skal bare brukes av gravide hvis fordelene oppveier risikoen for fosteret.

Hvis forebyggelse av epileptiske anfall svekkes eller opphører, kan dette føre til betydelig risiko for både mor og det ufødte barnet, og denne risikoen kan være alvorligere enn risikoen for legemiddelrelaterte misdannelser. Generelt gjelder det for antiepileptisk behandling at risiko for fosterskader er minst når monoterapi benyttes, når lavest mulig dose velges og når folattilskudd gis før og under graviditeten.

Abstinenssymptomer hos nyfødte spedbarn er rapportert ved bruk av benzodiazepiner.

Amming:

Klonazepam går over i morsmelk i små mengder. Hos nyfødte er halveringstiden meget lengre enn hos voksne. Det er sannsynlig at barn som ammes påvirkes, og preparatet skal ikke brukes under amming. Det må derfor tas en beslutning om å avbryte amming eller seponere behandling med klonazepam, der det tas hensyn til legemidlets betydning for moren.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Klonazepam kan selv ved normal bruk svekke reaksjonsevnen. Legemidlet kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Bilkjøring og betjening av maskiner bør derfor unngås, helst under hele behandlingen eller i hvert fall de første dagene. Avgjørelsen om dette, ligger hos legen og må baseres på pasientens respons på behandling og dosering.

4.8 Bivirkninger

Følgende oversikt over bivirkninger er basert på rapporter fra kliniske studier og spontanrapporter mottatt i perioden etter markedsføring. Bivirkningsfrekvenser er estimert.

Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):

Generelle lidelser: Tretthet, matthet.

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett: Muskelsvakhet.

Nevrologiske sykdommer: Konsentrasjonsforstyrrelser, søvnighet, trege reaksjoner, muskulær hypotoni, svimmelhet, ørhet, ataksi.

Disse bivirkninger er som regel forbigående og doseavhengige. De kan delvis unngås ved en gradvis oppstart av behandlingen.

Sjeldne bivirkninger ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$):

Gastrointestinale sykdommer: Kvalme, epigastriske symptomer.

Hud- og underhudssykdommer: Urticaria, kløe, utslett, midlertidig hårtap, pigmentendringer.

Nevrologiske sykdommer: Hodepine.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer: Impotens.

Sykdommer i nyre og urinveier: Inkontinens.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Kan føre til hypersekresjon fra spyttkjertler og bronkier hos spedbarn og småbarn, og det er derfor spesielt viktig å opprettholde frie luftveier.

Psykiatriske lidelser: Endring i libido.

Undersøkelser: Redusert antall blodplater (trombocytopeni).

Svært sjeldne bivirkninger ($\leq 1/10\ 000$, eller frekvens ikke kjent):

Endokrine sykdommer: Reversibel utvikling av premature, sekundære kjønnskarakteristikk hos barn.

Nevrologiske sykdommer: Anterograd amnesi er observert. Ved behandling over lang tid eller ved høye doser: Reversible forstyrrelser som dysartri og nystagmus.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum: Respirasjonsdepresjon kan forekomme og vil øke dersom det forekommer obstruksjon av luftveiene eller allerede eksisterende hjerneskade, eller hvis det er gitt andre medikamenter som hemmer respirasjon. Effekten kan unngås ved nøye, individuell dosetilpasning.

Øyesykdommer: Ved behandling over lang tid eller ved høye doser: Reversible synsforstyrrelser (diplopi).

Psykiatriske lidelser: emosjonelle forandringer og humørsvingninger, forvirrelse og desorientering har blitt observert. Depresjon kan forekomme ved bruk av Rivotril, men det kan også være assosiert med underliggende sykdom. Paradoksale reaksjoner som rastløshet, agitasjon, irritabilitet, aggressivitet, nervøsitet, fiendtlighet, angst, søvnforstyrrelser, vrangforestilling, sinne, mareritt og unormale drømmer, hallusinasjoner, psykoser, hyperaktivitet, upassende oppførsel og andre uønskende atfredseffekter er observert. Paradoksale reaksjoner forekommer oftere hos barn og eldre.

Forstyrrelser i immunsystemet: Det er rapportert tilfeller av allergiske reaksjoner mot benzodiazepiner, og svært sjelden anafylaktisk sjokk.

Hjertesykdommer: Det er observert tilfeller av hjertesvikt inkludert hjertestans.

Ved noen former for epilepsi kan en økning i hyppighet av anfall forekomme ved langtidsbehandling.

Abstinenssymptomer kan utvikles etter lang tids bruk, spesielt hvis daglig dose seponeres brått. Symptomer er skjelving og svetting, uro, søvnforstyrrelser og angst, og kan inkludere farlige fysiske og psykologiske reaksjoner som anfall og symptomatiske psykoser (delirium). Depresjon kan forekomme, men det kan også forbindes med den underliggende sykdommen.

Det er rapportert om fall og frakturer hos benzodiazepinbrukere. Det er økt risiko hos de som samtidig bruker beroligende midler (inkludert alkohol) og hos eldre.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer: Benzodiazepiner forårsaker vanligvis døsighet, ataksi, dysartri og nystagmus. Overdosering av klonazepam er sjelden livstruende hvis det er tatt alene, men kan medføre apné, hypotensjon, kardiorespiratorisk depresjon og koma. Koma, dersom det oppstår, varer vanligvis noen få timer, men kan forlenges og være syklisk, spesielt hos eldre. Økt frekvens av anfall kan forekomme hos pasienter ved supratherapeutiske plasmakonsentrasjoner. Den respirasjonshemmende effekten er mer alvorlig hos pasienter med respiratorisk sykdom. Benzodiazepiner øker effekten av andre CNS depressive midler, inkludert alkohol.

Behandling: Overvåk pasientens vitale kjennetegn, og initier støttebehandling i henhold til pasientens kliniske tilstand. Pasienter kan i visse tilfeller ha behov for symptomatisk behandling for kardiorespiratorisk effekt eller effekt på sentralnervesystemet. Videre absorpsjon bør forebygges ved bruk av egnet metode, f.eks. behandling innen 1-2 timer med medisinsk kull. Dersom medisinsk kull brukes til døsige pasienter anbefales det å bruke luftveisbeskyttelse. Maveskylling er ikke anbefalt rutinemessig, men kan vurderes etter inntak av flere ulike midler.

Bruk av flumazenil (Anexate®), en benzodiazepin-antagonist, bør vurderes dersom CNS hemmingen er alvorlig. Dette skal kun administreres under nøye overvåkning. Flumazenil har en kort halveringstid (ca en time), derfor må pasienten monitoreres nøye. Flumazenil må brukes med ekstrem forsiktighet sammen med legemidler som reduserer krampestykkelen (f.eks. trisykliske antidepressiva).

Flumazenil (Anexate®) er *ikke indisert* til pasienter med epilepsi som har fått benzodiazepiner. Antagonisme av benzodiazepineffekten i slike pasienter kan fremkalle anfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika. ATC-kode: N03AE01. Benzodiazepinderivat.

Virkningsmekanisme: Klonazepam innehar de farmakologiske egenskapene som er vanlig for benzodiazepiner, dette inkluderer antikonvulsive, sedative, muskelavslappende og angstdempende egenskaper. Benzodiazepiner medierer sin virkning gjennom økt gamma-aminosmørsyre (GABA)-transmisjon i hemmende synapser. I nærvær av benzodiazepiner forsterkes nevrotransmitterens affinitet for GABA-reseptoren ved positiv allosterisk modulering, noe som resulterer i en økt effekt av frigjort GABA på den postsynaptiske transmembrane ionestrømmen av klorid.

Farmakodynamiske effekter: Antikonvulsiv effekt mer utpreget enn den anxiolytiske, muskelrelakserende og sederende effekt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Hurtig og tilnærmet fullstendig. Biotilgjengelighet er ca. 90% med store variasjoner mellom individer. Plasmakonsentrasjonen av klonazepam ved steady state ved dosering én gang daglig er tre ganger høyere enn ved en enkelt peroral dose. Beregnet akkumulasjonsratio for dosering to og tre ganger daglig er henholdsvis 5 og 7. Etter flere orale doser á 2 mg tre ganger daglig var plasmakonsentrasjonen ved steady state gjennomsnittlig 55 ng/ml. Forholdet mellom plasmakonsentrasjon og dose er lineært for klonazepam. Plasmakonsentrasjon som gir antikonvulsiv effekt for klonazepam ligger mellom 20 til 70 ng/ml. Alvorlig toksisk effekt, inkludert økt frekvens av anfall, utviklet seg for flertallet av pasienter med steady state plasmakonsentrasjoner over 100 ng/ml.

Distribusjon: Maks. plasmakonsentrasjon nås etter 1-4 timer. Klinisk effekt (peroralt 2 mg) etter 30-60 minutter. Proteinbinding: Ca. 82-86% bundet til plasmaproteiner ved terapeutiske konsentrasjoner. Fordeling: Til alt vev. Distribusjonsvolum: 3 liter/kg.

Biotransformasjon: Omdannelse skjer hovedsakelig ved reduksjon av nitrogruppen. Ingen aktive eller svakt aktive metabolitter.

Eliminasjon: Halveringstid: 30-40 timer uavhengig av dose. Clearance er tilnærmet 55 ml/min uavhengig av kjønn, men vektnormaliserte verdier gikk ned med økende kroppsvekt. Utskillelse: 50-70% via nyrene og 10-30% i fæces.

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken av klonazepam påvirkes ikke ved nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon: Plasmaproteinbinding hos pasienter med cirrhose er signifikant forskjellig fra friske personer. Farmakokinetikken til klonazepam ved nedsatt leverfunksjon har ikke blitt undersøkt ytterligere, men erfaring fra et liknende nitrobenzodiazepin (nitrazepam) viser at clearance av ubundet klonazepam kan bli redusert ved levercirrhose.

Eldre pasienter: Farmakokinetikken av klonazepam hos eldre er ikke fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En 18-måneders ikke-konvensjonell karsinogenese-studie med klonazepam gitt til rotte viste ingen karsinogene egenskaper i opptil høyeste testede dose på 300 mg/kg/dag.

Mutagenisitetstester in vitro indikerte ingen mutagenitet.

Fertilitets- og reproduksjonsstudier på rotte viste en redusert graviditetsrate og svekket overlevelse av avkom ved 10 og 100 mg/kg/dag.

Klonazepam har i flere studier på kaniner vist en lav insidens av teratogene effekter (ganespalte, åpne øyelokk, skjelett- og hoftedefekter).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

0,5 mg tabletter:	Laktosemonohydrat 40 mg, maisstivelse, pregelatinisert potetstivelse, talkum, magnesiumstearat, jernoksid, gul og rød (E 172)
-------------------	---

2 mg tabletter: Laktosemonohydrat 121,5 mg, pregelatinisert potetstivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettglass

0,5 mg tabletter: 150 stk

2 mg tabletter: 100 stk

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,5 mg tabletter: 5976

2 mg tabletter: 5977

9. MT-DATO FØRSTE GANG/ SISTE FORNYELSE

0,5 mg og 2 mg tabletter: MT første gang: 20.11.1974

Siste fornyelse: 08.09.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.10.2021