

1. IME ZDRAVILA

Rivotril 0,5 mg tablete

Rivotril 2 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 0,5-mg tableta vsebuje 0,5 mg klonazepama.

Ena 2-mg tableta vsebuje 2 mg klonazepama.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Rivotril vsebuje laktozo.

Ena 0,5-mg tableta vsebuje 40 mg laktoze monohidrata.

Ena 2-mg tableta vsebuje 121,5 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete Rivotril 0,5 mg so blede oranžne barve, okrogle in ploščate, z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenim napisom 0,5 na drugi strani.

Tablete Rivotril 2 mg so bele do svetlo rumenkaste barve, okrogle in ploščate, s križno razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjenim napisom .2. na drugi strani.

Tableta Rivotril 0,5 mg se lahko deli na enaka odmerka, tableta Rivotril 2 mg se lahko deli na dva ali štiri enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zaradi svojih antikonvulzivnih učinkov v centralnem živčevju se zdravilo Rivotril uporablja pri večini kliničnih oblik epilepsij pri dojenčkih in otrocih, še posebno pri tipičnih in atipičnih petit mal absencah ter primarnih ali sekundarno generaliziranih tonično-kloničnih krčih. Zdravilo Rivotril se uporablja tudi pri epilepsiji, ki se pojavlja pri odraslih, zlasti pri fokalni epilepsiji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek zdravila Rivotril je treba prilagoditi posamezniku glede na prenašanje zdravila in klinični odziv.

Pred dodajanjem zdravila Rivotril k obstoječemu zdravljenju z antikonvulzivi je treba upoštevati, da lahko uporaba več antikonvulzivov skupaj povzroči več neželenih učinkov.

Da se izognemo neželenim učinkom na začetku zdravljenja, je pomembno, da zdravljenje začnemo z odmerki nižjih jakosti:

- *odrasli*: ena 0,5-mg tableta, dvakrat na dan
- *otroci (5 - 12 let)*: polovica 0,5-mg tablete, dvakrat na dan
- *majhni otroci (1 - 5 let)*: 2 kapljici (0,2 mg), trikrat na dan*
- *dojenčki (do 1 leta)*: 1 kapljica (0,1 mg), dvakrat na dan*

*(Za dojenčke in majhne otroke je smiselno uporabiti zdravilo Rivotril v obliki kapljic, vendar pa ta farmacevtska oblika v Republiki Sloveniji ni na voljo. Za informacijo so navedeni priporočeni odmerki v miligramih.)

Odmerek nato postopoma povečujemo, dokler za posameznega bolnika ne dosežemo vzdrževalnega dnevnega odmerka.

Dnevni vzdrževalni odmerek			
	Odmerek v mg	0,5-mg tablete	2-mg tablete
Odrasli	4 do 8	8 do 16	2 do 4
Otroci (5 - 12 let)	3 do 6	6 do 12	1,5 do 3
Majhni otroci (1 - 5 let)	1,5 do 3	3 do 6	-
Dojenčki (do 1 leta)	0,5 do 1	-	-

Dnevni vzdrževalni odmerek običajno dosežemo po 2 do 4 tednih zdravljenja.

Smernice za vzdrževalne odmerke za bolnike različnih starosti so prikazane v zgornji preglednici.

Dnevni odmerek razdelimo na 3 ali 4 posamezne odmerke, ki jih je treba jemati v intervalih prek dneva. Če je potrebno, jih lahko tudi presežemo. Maksimalni dnevni odmerek pri odraslih je 20 mg.

Kakor pri drugih antikonvulzivih jemanja zdravila Rivotril ne smemo naglo prekiniti. Odmerek je treba zmanjševati postopoma (glejte poglavje 4.4).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri starejših je treba uporabljati najmanjše možne odmerke. Odmerke je treba povečevati še posebno previdno. Priporočeni začetni odmerek je 0,25 mg ali 0,5 mg, najbolje pred spanjem. Odmerek počasi povečujemo, v intervalih po 4 do 7 dni, dokler ne dosežemo vzdrževalnega odmerka. Dnevni vzdrževalni odmerek je 0,5 mg do 3 mg, ponavadi v deljenih odmerkih. Podatkov o maksimalnem dnevnem odmerku pri tej skupini bolnikov ni. Starejši bolniki klonazepam dobro prenašajo. Za dodatne informacije glejte poglavje 5.1.

Ledvična okvara

Varnosti in učinkovitosti klonazepama pri bolnikih z ledvično okvaro niso proučevali, glede na farmakokinetične izsledke prilagajanje odmerkov pri teh bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2, Farmakokinetika pri posebnih skupinah).

Jetrna okvara

Bolnikov s hudo jetrno okvaro se ne sme zdraviti s klonazepamom (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro je treba dati najmanjši možni odmerek.

Način uporabe

Pogoltnite tableto z zadostno količino tekočine. Tablet ne smete zgristi. Tablete imajo zareze, kar omogoča deljenje na manjše odmerke. Če želite tableto prelomiti, stran z zarezo obrnite k sebi in tableto prelomite.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Rivotril je kontraindicirano pri:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolnikov z odvisnostjo od zdravil, psihoaktivnih substanc ali alkohola,
- bolnikov s hudo dihalno odpovedjo,
- bolnikov s hudo jetrno okvaro (ker lahko benzodiazepini sprožijo jetrno encefalopatijo),
- bolnikov, ki so v komi.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Med zdravljenjem s klonazepamom se lahko pojavi delna izguba učinka.

Jetrna okvara

Benzodiazepini lahko pri hudi jetrni okvari prispevajo k pojavu jetrne encefalopatije (glejte poglavje 4.3). Pri dajanju zdravila Rivotril bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je potrebna posebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Centralni živčni sistem, psihoze in depresija

Zdravilo Rivotril je treba uporabljati pazljivo pri bolnikih z ataksijo.

Za primarno zdravljenje psihiatričnih bolezni benzodiazepini niso priporočljivi.

Miastenija gravis

Kot pri vseh zdravilih z zaviralnimi učinki na centralni živčni sistem in/ali mišično-relaksantnimi lastnostmi je potrebna posebna previdnost pri dajanju zdravila Rivotril bolnikom z miastenijo gravis.

Sočasna uporaba alkohola / zaviralcev delovanja centralnega živčnega sistema

Izogibati se moramo sočasni uporabi zdravila Rivotril z alkoholom ali/in zaviralci delovanja centralnega živčnega sistema, ker ti lahko povečajo klinične učinke zdravila Rivotril, kar lahko vodi do hude sedacije (ki lahko povzroči komo ali smrt) in klinično pomembne respiratorne in/ali kardiovaskularne depresije (glejte poglavji 4.5 in 4.9).

Zdravilo Rivotril je treba uporabljati posebno pazljivo pri akutni zastrupitvi z alkoholom ali zdravili.

Psihiatrične in "paradoksalne" reakcije

Pri uporabi benzodiazepinov se pojavljajo paradoksalne reakcije, kot so nemir, vznemirjenost, razdražljivost, agresivnost, tesnoba, zmedenost, jeza, nočne more, halucinacije, psihoze, neprimerno vedenje in drugi vedenjski neželeni učinki (glejte poglavje 4.8). Če se to zgodi, je treba z jemanjem zdravila prekiniti. Pojav paradoksalnih reakcij je bolj verjeten pri otrocih in starejših.

Amnezija

Pri uporabi benzodiazepinov v terapevtskih odmerkih se lahko pojavi anterogradna amnezija, pri večjih odmerkih je tveganje povečano.

Apneja v spanju

Uporaba benzodiazepinov pri bolnikih z apnejo v spanju zaradi možnih aditivnih učinkov na depresijo dihanja ni priporočljiva. Apneja v spanju je pri bolnikih z epilepsijo pogostejša. Glede na to, da benzodiazepini povzročajo sedacijo in depresijo dihanja, je treba upoštevati razmerje med apnejo v spanju, pojavom epileptičnega napada in postiktalnimi hipoksijami. Zdravilo Rivotril se zato sme pri bolnikih z epilepsijo in apnejo v spanju uporabljati le, če pričakovana korist pretehta možno tveganje.

Bolezni dihal

Pri bolnikih z obstoječimi boleznimi dihal (npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen) je treba odmerek skrbno prilagoditi posamezniku.

Epilepsija

Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, ali antikonvulzivi (antiepileptiki), je treba odmerek zdravila Rivotril skrbno prilagoditi posamezniku (glejte poglavje 4.5).

Jemanja antikonvulzivnih zdravil, vključno z zdravilom Rivotril, ne smemo nenadoma prekiniti pri bolnikih z epilepsijo, ker lahko to povzroči epileptični status. Ko je po presoji zdravnika treba zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje, je treba to storiti postopoma.

Porfirija

Pri bolnikih s porfirijo je treba zdravilo Rivotril uporabljati previdno, ker ima lahko porfirinogeni učinek.

Zloraba nedovoljenih drog in odvisnost

Zdravljenje z benzodiazepini lahko vodi v fizično in psihološko odvisnost. Posebno pri dolgotrajnem zdravljenju ali pri zdravljenju z velikimi odmerki se lahko pojavijo reverzibilne motnje, kot so disartrija, zmanjšana koordinacija gibov in motnja gibanja (ataksija), nistagmus in motnje vida (diplopija). Tveganje za anterogradno amnezijo, ki se lahko pojavi pri uporabi benzodiazepinov v terapevtskih odmerkih, se pri večjih odmerkih še poveča. Amnezija je lahko povezana z neprimernim vedenjem. Pri nekaterih oblikah epilepsije se lahko pri dolgotrajnem zdravljenju poveča pogostnost napadov (glejte poglavje 4.8).

Tveganje narašča s povečevanjem odmerka in podaljševanjem zdravljenja, prav tako je večje pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo alkohola in/ali nedovoljenih drog. O zlorabi so poročali pri bolnikih, ki imajo v anamnezi zlorabo več zdravil. Bolnikom, ki so v preteklosti zlorabljali alkohol ali psihoaktivne substance, je treba zdravilo Rivotril dajati izredno previdno.

Ko je fizična odvisnost prisotna, bodo nenadno prekinitev zdravljenja spremljali odtegnitveni simptomi. Pri dolgotrajnem zdravljenju se odtegnitveni simptomi lahko razvijejo po daljšem obdobju uporabe, še posebej pri velikih odmerkih ali če je bil dnevni odmerek na hitro zmanjšan ali nenadoma prekinjen. Simptomi lahko vključuje tremor, znojenje, agitacijo, motnje spanja, prestrašenost, glavobole, diarejo, motnje koncentracije, bolečine v mišicah, mišične in gastrointestinalne krče, pretiran strah, napetost, nemir, spremembe razpoloženja, zmedenost, razdražljivost, epileptične napade, ki so lahko povezani z obstoječo boleznijo. V hujših primerih se lahko pojavijo naslednji simptomi: motnje zaznavanja, depersonalizacija, preobčutljivost za neznatno glasnost (hiperakuzija), otrplost, mravljinčenje v okončinah, preobčutljivost za svetlobo, hrup in fizični stik, halucinacije. V redkih primerih se lahko pojavijo tudi delirij in hudi krči. Ker je tveganje za pojav odtegnitvenega sindroma po nenadni prekinitvi zdravljenja večje, se je temu treba izogibati in zdravljenje, tudi kratkotrajno, prekiniti s postopnim zmanjševanjem odmerka. Tveganje za pojav odtegnitvenih simptomov je večje, kadar se benzodiazepine jemlje skupaj z dnevnimi pomirjevali (navzkrižna toleranca).

Če se pri bolniku pojavi odtegnitveni sindrom, mu je treba zagotoviti zdravniško oskrbo.

Samomorilno razmišljanje / vedenje

Pri bolnikih, ki so se zaradi različnih indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnem razmišljanju in vedenju. Majhno povečanje tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj antiepileptikov. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za klonazepam.

Zato je treba bolnike med zdravljenjem nadzirati glede znakov samomorilnega razmišljanja in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo znaki samomorilnega razmišljanja ali vedenja.

Prav tako je treba med zdravljenjem skrbno spremljati bolnike, ki so v preteklosti imeli depresijo ali so bili nagnjeni k samomoru.

Pediatrična populacija

Pri dojenčkih in majhnih otrocih se lahko poveča slinjenje ali izločanje bronhialne sluzi, zato je treba paziti na prehodnost dihalnih poti.

Intoleranca za laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Rivotril lahko dajemo sočasno z drugimi antiepileptiki. Verjetnost farmakokinetičnih interakcij s temi zdravili je majhna. Kljub temu je treba pri jemanju dodatnih zdravil odziv bolnika na zdravljenje skrbno spremljati, ker se lahko pojavijo neželeni učinki, kot sta sedacija in apatija. V takih primerih mora zdravnik za doseg optimalnega učinka prilagoditi odmerek posameznih zdravil.

Sočasno zdravljenje s fenitoinom ali pirimidonom lahko vpliva na spremembo koncentracije fenitoina ali pirimidona v plazmi (ponavadi se koncentracije povečajo).

Farmakokinetične interakcije

Antiepileptiki fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin in v manjši meri valproat lahko povečajo očistek klonazepama in tako do 38 % zmanjšajo njegove plazemske koncentracije, če jih dajemo sočasno z njim.

Zdravilo Rivotril lahko vpliva na koncentracije fenitoina. Ugotovljeno je, da so zaradi dvosmerne narave interakcije klonazepam-fenitoin ob sočasni uporabi zdravila Rivotril ravni fenitoina nespremenjene, zvečane ali zmanjšane, odvisno od odmerjanja in bolnikovih dejavnikov.

Zdravilo Rivotril ne spodbuja encimov, ki so odgovorni za njegov lasten metabolizem. Encimi, vključeni v presnovo zdravila Rivotril, niso jasno opredeljeni, vključujejo pa CYP3A4. Zaviralci CYP3A4 (npr. flukonazol) lahko zmanjšajo presnovo zdravila Rivotril in povzročijo pretirane koncentracije in učinke.

Selektivna zaviralca privzema serotonina, sertralin (šibek spodbujevalec CYP3A4) in fluoksetin (zaviralec CYP2D6), ter antiepileptik felbamat (zaviralec CYP2C19 in spodbujevalec CYP3A4) ne vplivajo na farmakokinetiko klonazepama, kadar se dajejo sočasno z njim.

Farmakodinamične interakcije

Sočasno jemanje zdravila Rivotril in valprojske kisline lahko v posameznih primerih povzroči epileptični status petit mal.

Pri uporabi zdravila Rivotril s centralno delujočimi zaviralci, vključno z alkoholom, so možni tudi povečani neželeni učinki, kot sta sedacija in kardio-respiratorna depresija.

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Rivotril, se morajo izogibati uporabi alkohola (glejte poglavje 4.4).

Za dodatna opozorila glede drugih zaviralcev delovanja centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom, glejte poglavje 4.9.

Pri kombiniranem zdravljenju z zdravili, ki delujejo na centralno živčevje, je treba odmerke posameznih zdravil prilagoditi, da dosežemo optimalni učinek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Iz predkliničnih raziskav ni mogoče izključiti, da klonazepam povzroča kongenitalne malformacije. Epidemiološke ocene dokazujejo, da so antikonvulzivi teratogeni. Vendar pa je iz objavljenih epidemioloških poročil težko določiti, katero zdravilo ali kombinacija zdravil je odgovorna za napake pri novorojenčku. Možno je, da so tudi drugi dejavniki, npr. genetski dejavniki ali samo epileptično stanje, lahko bolj pomembni za okvare ploda, kot zdravljenje z zdravilom. V teh okoliščinah je treba zdravilo dajati nosečnicam le, če potencialne koristi prevladajo nad tveganjem za plod.

Zdravila Rivotril med nosečnostjo, razen izjemoma v nujnih primerih, ne smemo uporabljati. Jemanje velikih odmerkov, nepretrgana uporaba majhnih odmerkov v zadnjem trimesečju nosečnosti ali uporaba med porodom lahko povzročijo motnje srčnega ritma pri nerojenem otroku, hipotermijo, hipotonijo, plitvo dihanje in oslavljen sesalni refleks pri novorojenčku. Tako nosečnost sama kot nenadna prekinitev jemanja lahko povzroči poslabšanje epilepsije.

Pri benzodiazepinih so občasno poročali o odtegnitvenih simptomih pri novorojenčkih.

Dojenje

Čeprav so ugotovili, da učinkovina zdravila Rivotril prehaja v materino mleko v majhnih količinah, matere, ki se zdravijo z zdravilom Rivotril ne smejo dojiti. Če je zdravljenje nujno potrebno, je treba dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Tudi pri pravilni uporabi lahko klonazepam tako upočasnjuje reakcije, da je sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev močno motena. To se še posebno izrazi ob sočasnem uživanju alkohola.

Iz teh razlogov se je treba vožnji, upravljanju strojev in drugim nevarnim aktivnostim vsaj v prvih nekaj dneh zdravljenja popolnoma izogibati. Odločitev za vsakega posameznika sprejme zdravnik, ki je odgovoren za bolnikovo zdravljenje na podlagi bolnikovega odziva in jemanih odmerkov zdravila (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Pogosti neželeni učinki pri zdravljenju s klonazepamom so utrujenost, somnolenca, mišična hipotonija, mišična oslabeledost, omotica, ataksija, upočasnjene reakcije. Ti učinki so običajno prehodni in izginejo spontano ali po zmanjšanju odmerka v nadaljevanju zdravljenja. Nekoliko se jim lahko izognemo, če na začetku zdravljenja odmerek povečujemo postopoma.

Glede na pogostnost so neželeni učinki opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$, vključno s posameznimi primeri).

Preiskave:

Redko: zmanjšano število trombocitov

Srčne bolezni:

Srčno popuščanje, vključno s srčnim infarktom

Bolezni živčevja:

Pogosto: zmanjšana koncentracija, somnolenca, upočasnjene reakcije, mišična hipotonija, omotica (glejte poglavje 4.4).

reverzibilne motnje, kot so disartrija, zmanjšana koordinacija gibov in motnja gibanja (ataksija) in nistagmus (glejte poglavje 4.4).

Redko: glavobol

anterogradna amnezija in amnezija, ki je lahko povezana z neprimernim vedenjem (glejte poglavje 4.4).

Zelo redko: povečana pogostnost napadov z nekaterimi oblikami epilepsije (glejte poglavje 4.4).

Očesne bolezni:

Pogosto: reverzibilne motnje vida (dvojni vid) (glejte poglavje 4.4), nistagmus.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pogosto: respiratorna depresija (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil:

Redko: navzea, epigastrični simptomi

Bolezni sečil:

Redko: urinska inkontinenca

Bolezni kože in podkožja:

Redko: urtikarija, pruritus, kožni izpuščaji, prehodna izguba las, spremembe pigmentacije

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:

Pogosto: mišična oslabeledost

Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih:

Pri bolnikih, ki jemljejo benzodiazepine, so poročali o primerih padcev in zlomov. Tveganje je povečano pri tistih, ki sočasno jemljejo sedative (kar vključuje tudi uživanje alkoholnih pijač), in pri starejših.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Pogosto: utrujenost (glejte poglavje 4.4)

Bolezni imunskega sistema:

Zelo redko: alergijske reakcije in primeri anafilaktičnega šoka

Motnje reprodukcije in dojk:

Redko: erektilna disfunkcija

Psihiatrične motnje:

Pogosto: depresija, ki pa je lahko povezana tudi s prej obstoječo boleznijo

Občasno: motnje čustvovanja in razpoloženja, zmedenost, dezorientiranost

Opisane so bile naslednje paradoksalne reakcije: nemir, razdražljivost, agresivnost, agitacija, nervoza, sovražnost, anksioznost, motnje spanja, blodnje, jeza, nočne more, nenormalne sanje, halucinacije, psihoze, hiperaktivnost, neprimerno vedenje in druge oblike vedenjskih motenj.

Če se pojavijo, je treba jemanje zdravila prekiniti. Večja verjetnost za pojav paradoksalnih reakcij je pri otrocih in starejših.

Redko: spremembe libida

Odvisnost in odtegnitveni sindrom, glejte odstavek *Zloraba nedovoljenih drog in odvisnost* v poglavju 4.4.

Pediatrična populacija

Bolezni endokrinega sistema:

Zelo redko: poročali so o posameznih primerih reverzibilnega prezgodnjega razvoja sekundarnih spolnih znakov pri otrocih (nepopolna prezgodnja puberteta)

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Pri dojenčkih in majhnih otrocih lahko pride do zvečanega slinjenja ali izločanja bronhialne sluzi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Benzodiazepini pogosto povzročajo zaspanost, ataksijo, disartrijo in nistagmus. Prevelik odmerek zdravila Rivotril lahko vodi do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije in kome, a ta stanja so redko življenjsko ogrožujoča, če ga jemljemo samostojno. Če nastopi koma, običajno traja nekaj ur, lahko pa je tudi dolgotrajna in ciklična, še posebno pri starejših bolnikih. Povečana pogostnost krčev se lahko pojavi pri bolnikih s plazemskimi koncentracijami, ki so veliko večje od terapevtske (glejte poglavje 5.2, Absorpcija). Učinek benzodiazepinov na depresijo dihanja je resnejši pri bolnikih z boleznijo dihal.

Benzodiazepini povečajo učinek drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema, vključno z alkoholom.

Zdravljenje

Pri bolnikih je treba spremljati vitalne funkcije in uvesti podporne ukrepe glede na posameznikovo klinično stanje. Še posebno bo verjetno treba simptomatsko zdraviti kardiorespiratorne učinke in učinke na centralni živčni sistem.

Nadaljnjo absorpcijo je treba preprečiti s primerno metodo, npr. zdravljenjem z aktivnim ogljem v prvi ali drugi uri po zaužitju. Če uporabimo aktivno oglje, moramo pri zaspanih bolnikih nujno zagotoviti prehodnost dihalnih poti. V primeru zaužitja več zdravil hkrati lahko spiramo želodec, vendar te metode ne uporabljamo rutinsko.

Če je depresija centralnega živčnega sistema huda, lahko razmislimo o uporabi benzodiazepinskega antagonist flumazenila (Anexate). Ta se lahko daje le ob skrbnem spremljanju. Ima kratek razpolovni

čas (približno eno uro), bolnike je treba spremljati tudi po tem, ko njegovi učinki izginejo. Flumazenil uporabljamo zelo previdno ob prisotnosti zdravil, ki znižajo prag za epileptični napad (npr. triciklični antidepresivi). Prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti flumazenila (Anexate) za dodatne informacije o pravilni uporabi.

Opozorilo

Uporaba benzodiazepinskega antagonist flumazenila (Anexate) ni indicirana pri bolnikih z epilepsijo, ki se zdravijo z benzodiazepini. Antagonistični učinek na delovanje benzodiazepinov lahko pri teh bolnikih sproži krče.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, benzodiazepini; oznaka ATC: N03AE01.

Klonazepam ima, kot drugi benzodiazepini, sedativni, hipnotični, anksiolitični, mišičnorelaksantni in antikonvulzivni učinek. Antikonvulzivni učinek je močnejši kot drugi učinki.

Centralni učinki benzodiazepinov so posledica povečanega GABA-nergičnega prenašanja v inhibitornih sinapsah. V prisotnosti benzodiazepinov se s pozitivno alostersko modulacijo poveča afiniteta receptorja GABA za živčne prenašalce, kar ima za posledico ojačano delovanje sproščene GABA na postsinaptični pretok transmembranskega kloridnega iona.

Farmakološki učinki benzodiazepinov so pri starejših večji kot pri mlajših bolnikih, tudi pri podobnih koncentracijah benzodiazepina v plazmi, verjetno zaradi s starostjo pogojenih sprememb v interakcijah učinkovina-receptor, post-receptorskih mehanizmih in delovanju organov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorbcija

Klonazepam se po peroralnem dajanju tablet zdravila Rivotril hitro in skoraj popolnoma absorbira. Največje plazemske koncentracije klonazepama se dosežejo v 1–4 urah. Razpolovni čas absorpcije je približno 25 minut. Absolutna biološka uporabnost je približno 90-% z velikimi razlikami med posamezniki.

Plazemske koncentracije klonazepama pri odmerjanju enkrat na dan so v stacionarnem stanju 3-krat večje od tistih po enkratnem peroralnem odmerku; predvideni porast akumulacije pri odmerjanju dvakrat na dan je 5-kraten, pri odmerjanju trikrat na dan pa 7-kraten. Po večkratnem odmerjanju 2 mg trikrat na dan je bila koncentracija v stacionarnem stanju pred naslednjim odmerkom v povprečju 55 ng/ml. Razmerje med plazemsko koncentracijo in odmerkom je linearno. Ciljne antikonvulzivne plazemske koncentracije klonazepama so v razponu od 20 do 70 ng/ml. Hudi toksični učinki, vključno z večjo pogostnostjo epileptičnih napadov, so se pojavili pri večini bolnikov s plazemsko koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja nad 100 ng/ml.

Porazdelitev

Klonazepam se hitro porazdeli v različne organe in tkiva, predvsem pa v možganske strukture. Razpolovni čas porazdelitve je približno 0,5–1 ure. Volumen porazdelitve je 3 l/kg. Vezava na plazemske proteine je 82- do 86-%.

Biotransformacija

Klonazepam se obsežno presnavlja z redukcijo v 7-amino-klonazepam in z N-acetilacijo v 7-acetamido-klonazepam. Prav tako poteka hidrosilacija na mestu C-3. Jetrni citokrom P450 3A4 je vključen v nitroredukcijo klonazepama v farmakološko neaktivne ali šibko aktivne presnovke.

Presnovki so prisotni v urinu kot proste in konjugirane spojine (glukuronidi in sulfati).

Izločanje

Povprečni razpolovni čas izločanja klonazepama je 30–40 ur in ni odvisen od odmerka. Očistek je blizu 55 ml/min (0,92 ml/s) ne glede na spol, na telesno maso normalizirane vrednosti pa se s povečevanjem telesne mase zmanjšujejo.

Z urinom se v obliki presnovkov izloči 50–70 % odmerka, z blatom pa 10–30 %. Izločanje nespremenjenega klonazepama z urinom po navadi predstavlja manj kot 2 % dajanega odmerka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah

Ledvična okvara:

Ledvična okvara ne vpliva na farmakokinetiko klonazepama. Glede na farmakokinetične kriterije prilagajanje odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebno.

Jetrna okvara

Vezava klonazepama na plazemske beljakovine pri bolnikih s cirozo se značilno razlikuje od tiste pri zdravih osebah (prosta frakcija $17,1 \pm 1,0$ % v primerjavi s $13,9 \pm 0,2$ %).

Čeprav vpliva jetrne okvare na farmakokinetiko klonazepama niso nadalje proučevali, izkušnje z drugim zelo podobnim nitrobenzodiazepinom (nitrazepamom) kažejo, da je lahko pri cirozi jeter očistek nevezanega klonazepama zmanjšan.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih farmakokinetike klonazepama niso proučevali.

Pediatrični bolniki

Na splošno je kinetika izločanja pri otrocih podobna kot pri odraslih. Po terapevtskih odmerkih, danih otrokom (0,03–0,11 mg/kg), so bile koncentracije v serumu v istem razponu (13–72 ng/ml) kot učinkovite koncentracije pri odraslih.

Odmerki 0,10 mg/kg pri novorojenčkih so pri koncu kratke infuzije dosegli koncentracije med 28–117 ng/ml in se 30 minut kasneje zmanjšali na 18–60 ng/ml. Prenašali so jih brez znatnih neželenih učinkov. Vrednosti očistka novorojenčkov so odvisne od postnatalne starosti. Razpolovni čas izločanja je pri novorojenčkih istega reda velikosti kot pri odraslih.

Pri otrocih so poročali o vrednostih očistka $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (starost 2–18 let) in $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (starost 7–12 let). Te vrednosti so se z naraščajočo telesno maso zmanjševale. Ketogena prehrana pri otrocih ne vpliva na koncentracije klonazepama.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Dveletnih študij kancerogenosti s klonazepamom niso izvajali. Študija kronične kancerogenosti pri podganah, ki je trajala 18 mesecev, ni pokazala nobenih od zdravljenja odvisnih histopatoloških sprememb do najvišjega preiskovanega odmerka 300 mg/kg/dan.

Testiranja genotoksičnosti z bakterijskimi sistemi z *in vitro* ali z gostiteljem posredovano metabolično aktivacijo niso pokazala, da bi bil klonazepam genotoksičen.

Študije, s katerimi so pri podganah ocenjevali vpliv na plodnost in sposobnost za razmnoževanje, so pokazale zmanjšan delež nosečnosti in zmanjšano preživetje mladičev pri odmerkih 10 in 100 mg/kg/dan.

Maternalnih neželenih učinkov pri odmerkih do 20 mg/kg/dan in embrio-fetalnih neželenih učinkov pri odmerkih do 40 mg/kg/dan po peroralnem dajanju klonazepama med organogenezo niso opazili ne pri miših ne pri podganah.

V več študijah pri kuncih je bila pri odmerkih klonazepama do 20 mg/kg/dan incidenca podobnega vzorca malformacij (volčje žrelo, odprte veke, zraščena prsna vretenca in nepravilnosti udov) majhna in neodvisna od odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Rivotril 0,5 mg tablete:

- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- predgelirani krompirjev škrob
- smukec
- magnezijev stearat (E 470b)
- rdeči in rumeni železov oksid (E 172)

Rivotril 2 mg tablete:

- laktoza
- predgelirani škrob
- mikrokristalna celuloza
- magnezijev stearat (E 470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rivotril 0,5 mg tablete: škatla s stekleničko po 50 tablet.

Rivotril 2 mg tablete: škatla s stekleničko po 30 tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Rivotril 0,5 mg tablete: H/96/01366/001

Rivotril 2 mg tablete: H/96/01366/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.12.1996

Datum zadnjega podaljšanja: 17.09.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 1. 2022