

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Rivotril 0,5 mg tablety**

**Rivotril 2 mg tablety**

**Rivotril 2,5 mg /ml perorální kapky, roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Rivotril 0,5 mg obsahuje clonazepamum 0,5 mg.

Jedna tableta přípravku Rivotril 2 mg obsahuje clonazepamum 2,0 mg.

Jeden ml přípravku Rivotril 2,5 mg/ml obsahuje clonazepamum 2,5 mg.

Jedna kapka roztoku o objemu 0,04 ml obsahuje clonazepamum 0,1 mg a 1 ml roztoku obsahuje 25 kapek.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tablety přípravku Rivotril 0,5 mg obsahují 38 mg laktosy.

Tablety přípravku Rivotril 2 mg obsahují 121,5 mg laktosy.

Perorální kapky, roztok přípravku Rivotril 2,5 mg/ml obsahují propylenglykol 1030,3 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Perorální kapky, roztok

Popis přípravku:

Rivotril 0,5 mg: ploché světle oranžové tablety se zkosenými hranami o průměru 8 mm, opatřené na jedné straně vyraženým kódem 0,5, na druhé straně půlicí rýhou. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

Rivotril 2 mg: ploché bílé, maximálně slabě nažloutlé tablety se zkosenými hranami o průměru 8 mm, opatřené na jedné straně vyraženým kódem 2, na druhé straně dělicím křížem. Tabletou lze rozdělit na dvě, nebo čtyři stejné dávky.

Rivotril 2,5 mg /ml: čirý nebo téměř čirý roztok modré barvy.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Rivotril je primárně indikován jako přídatná léčba nebo u refrakterních případů, u většiny forem epilepsie včetně záchvatů typu atypických absencí; syndromu Lennox-Gastaut; myoklonických a atonických záchvatů. U infantilních spasmů (včetně Westova syndromu) a tonicko-klonických záchvatů je indikován pouze jako přídatná léčba nebo v refrakterních případech.

### Panická porucha

Rivotril je indikován ke krátkodobé léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez agorafobie.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Dávkování přípravku Rivotril je nutné individuálně upravit podle klinické odpovědi pacienta a tolerance.

Stav pacienta má být v průběhu léčby pravidelně přehodnocován a na základě toho rozhodnuto, zda je i nadále nezbytné pokračovat v léčbě, zvláště pokud je pacient bez příznaků.

#### *Standardní dávkování u epilepsie*

Před přidáním přípravku Rivotril ke stávajícímu antikonvulzivnímu režimu je třeba zvážit, že používání více antikonvulziv může mít za následek zvýšení nežádoucích účinků.

Aby se minimalizovaly počáteční nežádoucí účinky, je třeba začít léčbu přípravkem Rivotril nízkými dávkami a denní dávky zvyšovat, dokud se nedosáhne udržovací dávky vhodné pro daného pacienta.

*Počáteční dávka pro dospělé* nemá překročit 1,5 mg/den podaných rozděleně ve dvou až třech dávkách. Dávku lze zvyšovat po 0,5 mg každý třetí den, pokud buď nedojde k odpovídajícímu zvládnutí záchvatů, nebo pokud nežádoucí účinky nezamezí dalšímu zvyšování. *Udržovací dávku* je nutné pro každého pacienta individuálně upravit v závislosti na odpovědi. Obvykle je dostačující udržovací dávka 3 – 6 mg/den. *Maximální denní dávka pro dospělé* je 20 mg a nemá být překračována.

Pokud je to možné, má být denní dávka rozdělena do tří stejných dávek. Pokud nejsou dávky stejné, má být největší dávka podána před ulehnutím.

#### *Pediatrická populace*

*Pro kojence a děti do 10 let (nebo do tělesné hmotnosti 30 kg)* je *počáteční dávka* 0,01 až 0,03 mg/kg/den rozdělená do tří dávek. Tato dávka nemá být zvyšována o více než 0,25 až 0,5 mg každý třetí den, dokud není dosaženo denní *udržovací dávky*, průměrně 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti, nebo do zvládnutí záchvatů, nebo pokud nežádoucí účinky nezamezí dalšímu zvyšování. Denní *maximální dávka u dětí* je 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti a nemá být překračována.

Na základě stanoveného dávkování pro děti do 10 let (viz výše) a dávkování pro dospělé (viz níže) se pro děti od 10 do 16 let doporučuje následující dávkování: počáteční dávka je 1 až 1,5 mg/den podaná rozděleně ve dvou až třech dávkách. Dávku lze zvyšovat každý třetí den o 0,25 až 0,5 mg, dokud není dosaženo individuální udržovací dávky (obvykle 3 - 6 mg/den).

#### *Dávkování u panické poruchy*

*Dospělí:* Počáteční dávka u dospělých s panickou poruchou je 0,25 mg dvakrát denně (0,5 mg/den). Po třech dnech je možné přikročit ke zvýšení dávky na 0,5 mg dvakrát denně

(1 mg/den). Další dávku lze opět zvyšovat v intervalu 3 dnů, dokud není panická porucha pod kontrolou nebo dokud dalšímu zvyšování dávky nezamezí výskyt nežádoucích účinků. Obvyklá udržovací dávka je 1 mg dvakrát denně (2 mg/den). Maximální dávka je 2 mg dvakrát denně (4 mg/den), kterou lze použít jen ve výjimečných případech.

Jakmile je dosaženo stabilizovaného stavu, pacient může být převeden na léčbu jednou denně, obvykle se přípravek užívá před spaním.

Trvání léčby: V udržovací léčbě se doporučuje pokračovat alespoň 12-24 měsíců, v některých případech není konec léčby omezen.

Po nejméně 1 roce léčby se lze pokusit o pozvolné vysazení přípravku, dávka má být snižována o 0,25 mg každé 3 dny, až do kompletního vysazení přípravku, přičemž stav pacienta musí být pečlivě sledován.

### Způsob podání

Perorální podání.

Kapky by měly být podány na lžici a lze je smíchat s vodou, čajem nebo ovocnou šťávou. Tablety se mohou podávat dětem od 3 let.

Pro usnadnění dávkování lze tablety přípravku Rivotril 0,5 mg rozdělit na stejné dávky. Pro usnadnění dávkování lze tablety přípravku Rivotril 2 mg rozdělit na dvě nebo čtyři stejné dávky. Tablety jsou opatřeny půlicí rýhou, aby bylo možné podávat nižší dávky.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné léky ze skupiny benzodiazepinů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

U pacientů s těžkou respirační insuficiencí nebo těžkou poruchou funkce jater, protože benzodiazepiny mohou vyvolat jaterní encefalopatii.

Tablety a kapky obsahující klonazepam jsou kontraindikovány u pacientů s anamnézou spánkové apnoe.

Přípravek Rivotril nesmí být používán u pacientů v kómatu nebo u pacientů zneužívajících léky, drogy nebo alkohol.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

V průběhu léčby klonazepamem může docházet ke vzniku tolerance, což může vést ke snížení až ztrátě účinku. Z tohoto důvodu může být nezbytná úprava dávky.

#### *Porucha funkce ledvin*

Bezpečnost a účinnost klonazepamu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla zkoumána, na základě farmakokinetických údajů však u těchto pacientů není zapotřebí upravovat dávkování přípravku.

#### *Porucha funkce jater*

Benzodiazepiny mohou u závažné poruchy funkce jater přispívat k vyvolání epizod hepatální encefalopatie. Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nesmí být léčeni klonazepamem (viz bod 4.3).

Při podávání přípravku Rivotril pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je třeba zvláštní opatrnosti. Pacientům s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je třeba podat nejnižší možnou dávku.

### *Epilepsie*

Dávkování přípravku Rivotril musí být pečlivě upraveno dle individuálních požadavků u pacientů léčených dalšími centrálně působícími léky nebo dalšími antikonvulzivy (antiepileptiky) (viz bod 4.5).

Podávání antikonvulziv včetně přípravku Rivotril nemá být u pacientů s epilepsií náhle ukončeno, protože by to mohlo vyvolat status epilepticus. Pokud ošetřující lékař vyhodnotí potřebu snížení dávky nebo ukončení podávání, má to být učiněno postupně.

Podobně jako všechny léky tohoto typu, může přípravek Rivotril v závislosti na výši dávky, způsobu podání a individuální vnímavosti ovlivnit pacientovy reakce (např. schopnost řízení, chování v dopravě) (viz bod 4.7).

### *CNS, psychóza a deprese*

Rivotril musí být u pacientů s ataxií užíván se zvláštní opatrností.

Benzodiazepiny nejsou doporučovány pro primární léčbu psychotického onemocnění.

Pacienti s anamnézou deprese a/nebo pokusů o sebevraždu musejí být pod přísným dohledem.

### *Myasthenia gravis*

Stejně jako u všech látek s tlumivým vlivem na CNS a/nebo se svalově relaxačními vlastnostmi musí být při podání přípravku Rivotril pacientovi s myasthenia gravis věnována zvláštní péče.

### *Současné užití alkoholu / CNS tlumících látek*

Je nutné se vyvarovat současného použití přípravku Rivotril s alkoholem a/nebo s látkami tlumícími CNS, protože takovéto současné použití pravděpodobně zvýší klinické účinky přípravku Rivotril, včetně závažné sedace, která může mít za následek bezvědomí nebo smrt, a klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární deprese (viz body 4.5 a 4.9).

Se zvláštní opatrností má být přípravek Rivotril používán v případě akutní intoxikace alkoholem nebo drogami.

### *Rizika plynoucí ze současné terapie s opioidy*

Současné používání přípravku Rivotril a opioidů může vést k sedaci, respirační depresi, kómatu a úmrtí. Vzhledem těmto rizikům je současné předepisování sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Rivotril), spolu s opioidy vyhrazeno pro pacienty, u nichž nejsou alternativní možnosti léčby. V případě rozhodnutí předepsat Rivotril současně s opioidy, je nutné předepsat nejnižší účinnou dávku na nejkratší možnou dobu léčby (viz také obecné doporučení dávkování v bodě 4.2).

Pacienty je nutné pečlivě sledovat kvůli možným známkám a příznakům respirační deprese a sedace. V této souvislosti se důrazně doporučuje informovat pacienty a jejich ošetřovatele, aby o těchto symptomech věděli (viz bod 4.5).

### *Psychiatrické a „paradoxní“ reakce*

Při užívání benzodiazepinů byly pozorovány i následující paradoxní reakce: neklid, agitovanost, iritabilita, agresivita, úzkost, bludy, hněv, noční můry, halucinace, psychózy, nevhodné chování a je známo, že se vyskytují další nežádoucí účinky na chování.

Pokud by se to stalo, je třeba lék vysadit. Paradoxní reakce se pravděpodobněji vyskytují u dětí a starších pacientů.

### *Amnézie*

Při užívání benzodiazepinů v terapeutických dávkách se může objevit anterográdní amnézie, riziko se zvyšuje u vyšších dávek.

### *Spánková apnoe*

Benzodiazepiny nemají být používány u pacientů se spánkovou apnoe z důvodu možných aditivních účinků na respirační depresi. Proto nelze používat perorální přípravek Rivotril na panickou poruchu u pacientů se spánkovou apnoe (viz bod 4.3). V případě akutní panické ataky lze použít parenterální formu přípravku Rivotril pouze tehdy, pokud je pacient pečlivě sledován. Zdá se, že je spánková apnoe častější u pacientů s epilepsií a ve světle benzodiazepiny navozené sedace a respirační deprese je třeba zvážit vztah mezi spánkovou apnoe, výskytem záchvatů a postiktální hypoxií. Přípravek Rivotril lze tedy použít u pacientů s epilepsií a se spánkovou apnoe pouze tehdy, pokud očekávaný přínos převyšuje potenciální riziko.

#### *Respirační poruchy*

Dávkování přípravku Rivotril musí být pečlivě upraveno dle individuálních požadavků u pacientů s předcházejícím onemocněním respiračního systému (např. chronickým obstrukčním plicním onemocněním) (viz bod 4.5). U kojenců a malých dětí může přípravek Rivotril způsobit zvýšení produkce slin a bronchiálního sekretu. Proto je třeba věnovat zvláštní pozornost zachování průchodnosti dýchacích cest.

#### *Porfyrie*

U pacientů s porfyrií má být klonazepam používán s opatrností, protože může mít porfyrogenní účinek.

#### *Anamnéza zneužívání léků a závislost*

Používání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti na těchto přípravcích (viz bod 4.8). Především dlouhodobá léčba nebo léčba vysokými dávkami může vést k výskytu reverzibilních poruch, jako jsou dysartrie, snížená koordinace pohybů a potíže s chůzí (ataxie), nystagmus a poruchy zraku (diplopie). Při podávání terapeutických dávek benzodiazepinů se může vyskytnout anterográdní amnézie, při vyšších dávkách je riziko větší. Amnestické účinky mohou být spojeny s nepatřičným chováním. U určitých forem epilepsie je v průběhu dlouhodobé léčby možnost zvýšené frekvence záchvatů.

Riziko závislosti vzrůstá s dávkou a trváním léčení. Riziko závislosti je rovněž větší u pacientů, kteří mají v anamnéze zneužívání alkoholu a/nebo drog. U pacientů s polymorfním abusem bylo hlášeno zneužívání.

Pokud se rozvine fyzická závislost, je náhlé ukončení léčby spojeno s abstinenními příznaky. V průběhu dlouhodobé léčby může dojít k rozvoji abstinenních příznaků i po dlouhé době používání, především v případě vysokých dávek, nebo pokud je denní dávka snižována rychle nebo podávání náhle ukončeno. Příznaky zahrnují tremor, pocení, agitovanost, poruchy spánku a úzkost, bolest hlavy, průjem, bolest svalů, extrémní úzkost, tenzi, neklid, změny nálad, zmatenost, podrážděnost a epileptické záchvaty, které mohou souviset se základním onemocněním. V závažných případech se mohou objevit následující příznaky: derealizace, depersonalizace, hyperakuze, necitlivost a brnění končetin, přecitlivělost na světlo, hluk a tělesný kontakt nebo halucinace. Protože riziko abstinenních příznaků je větší po náhlém ukončení léčby, má se proto náhlému vysazení léku předejít - dokonce i krátkodobá léčba má být ukončena postupným snižováním denní dávky. Riziko abstinenních příznaků je zvýšeno, pokud jsou benzodiazepiny podávány společně se sedativy užívanými v průběhu dne (zkřížená tolerance).

**Upozornění: přípravek RIVOTRIL v kapkách nikdy nepodávejte z lahvičky přímo do úst. Před každým otevřením se přesvědčte, že kapátko je pevně v hrdle lahvičky.**

#### *Epilepsie a panická porucha*

Starší pacienti: U starších pacientů musí být použita nejnižší možná dávka (viz body 4.4 a 4.6). Zvláště opatrně je třeba postupovat u starších pacientů v titrační fázi léčby přípravkem Rivotril. Farmakologické účinky benzodiazepinů se zdají být větší u starších pacientů než u

mladších i při obdobných plazmatických koncentracích benzodiazepinů, možná z důvodů s věkem souvisejících změn v interakcích lék – receptor, postreceptorových mechanismů a funkce orgánů.

#### *Panická porucha*

Pediatrická populace: U dětí nebyla bezpečnost a účinnost klonazepamu v léčbě panické poruchy dosud studována.

Panická porucha je chronické onemocnění a po ukončení léčby často dochází k relapsu. U pacientů, u nichž dojde k relapsu, je znovuzahájení léčby časté.

#### Pomocné látky:

#### Tablety:

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

#### Perorální kapky, roztok:

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 1030,3 mg propylenglykolu v 1 ml.

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat nežádoucí účinky u dětí mladších 5 let a závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

I když nebylo prokázáno, že propylenglykol způsobuje reprodukční nebo vývojovou toxicitu u zvířat nebo lidí, může se dostat do plodu a byl nalezen v mléce. V důsledku toho má být podávání propylenglykolu těhotným nebo kojícím pacientkám posuzováno individuálně.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater se vyžaduje klinické sledování, protože byly hlášeny různé nežádoucí účinky připisované propylenglykolu, jako jsou např. renální dysfunkce (akutní tubulární nekróza), akutní selhání ledvin a jaterní dysfunkce.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Přípravek Rivotril lze podávat s jedním nebo více antiepileptickými léky. Při přidání dalšího léku k pacientově medikaci je ale třeba pečlivě zhodnotit odpověď na léčbu, protože výskyt nežádoucích účinků, jako jsou sedace a apatie, je mnohem pravděpodobnější. V těchto případech musí být dávkování každého léku upraveno tak, aby bylo dosaženo optimálního žádoucího účinku.

Současná léčba fenytoinem nebo primidonem může měnit plazmatické koncentrace těchto léků (obvykle vede ke zvýšení).

#### ***Farmakokinetické lékové interakce***

Antiepileptika fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin a v menší míře i valproát mohou zvyšovat clearance klonazepamu, čímž snižují plazmatické koncentrace klonazepamu při kombinované léčbě až o 38 %.

Přípravek Rivotril sám o sobě neindukuje enzymy odpovědné za jeho vlastní metabolismus. Enzymy podílející se na metabolismu přípravku Rivotril nebyly jednoznačně identifikovány, ale zahrnují CYP3A4. Silné inhibitory CYP3A4 (např. flukonazol) mohou snížit metabolismus přípravku Rivotril a vést k vyšším koncentracím a účinkům.

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu sertralin (slabý induktor CYP3A4), fluoxetin (inhibitor CYP2D6) a antiepileptikum felbamát (inhibitor CYP2C19; induktor CYP3A4) neovlivňují při současném podávání s klonazepamem jeho farmakokinetiku.

### Opioidy

Současné užívání sedativ, jako jsou benzodiazepiny nebo jim podobné látky (jako přípravek Rivotril), spolu s opioidy zvyšuje riziko sedace, respirační deprese, kómatu a úmrtí v důsledku aditivního tlumivého účinku na CNS. Je nutné omezit dávku a délku trvání jejich současného užívání (viz bod 4.4).

### ***Farmakodynamické lékové interakce***

Kombinace přípravku Rivotril s kyselinou valproovou může občas vyvolat petit mal.

Pokud je přípravek Rivotril podáván společně s dalšími centrálně tlumícími látkami včetně alkoholu, mohou se objevit výraznější vedlejší účinky, jako je sedace a kardiorespirační deprese.

U pacientů užívajících přípravek Rivotril je třeba se vyhnout alkoholu (viz bod 4.4).

Varování před dalšími látkami tlumícími CNS, včetně alkoholu - viz bod 4.9 Předávkování.

Při kombinované terapii s centrálně tlumícími látkami musí být k dosažení optimálního účinku dávkování každého léku upraveno.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Riziko spojené s antiepileptiky obecně

Ženy schopné otěhotnět mají konzultovat lékaře specialistu. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba přehodnotit potřebu antiepileptické léčby. Vzhledem k možnému výskytu křečí, které mohou mít závažné důsledky pro ženu, těhotenství a nenarozené dítě, je třeba se vyhnout náhlému přerušování antiepileptické léčby.

U benzodiazepinů byly u novorozenců ojediněle hlášeny příznaky z vysazení.

### *Těhotenství*

Podle preklinických studií nelze vyloučit, že klonazepam může způsobovat kongenitální malformace. Podle epidemiologických hodnocení je prokázáno, že se antikonvulziva chovají jako teratogeny. Nicméně z publikovaných epidemiologických sdělení je obtížné určit, která látka nebo jejich kombinace je za defekt u novorozence odpovědná. Existuje také možnost, že jiné faktory, např. genetické nebo epileptické onemocnění samo o sobě mohou být při vzniku vrozených defektů důležitější než terapie léky. Za těchto okolností má být lék těhotným ženám podáván pouze v případě, kdy prospěch z léčby převáží možné riziko pro plod.

V průběhu těhotenství může být přípravek Rivotril podáván pouze v indikovaných případech. Podávání vysokých dávek v posledním trimestru těhotenství nebo v průběhu porodu může způsobit nepravidelnost srdečního rytmu nenarozeného dítěte, u novorozence může vést k hypotermii, hypotonii, lehké respirační depresi a špatnému přijímání potravy. Je třeba vzít v úvahu, že jak samotné těhotenství, tak náhlé ukončení léčby může způsobit zhoršení epileptického onemocnění.

### *Kojení*

Ačkoliv aktivní složky přípravku Rivotril přestupují do mateřského mléka jen v malém množství, nemají matky léčené tímto lékem kojit. Jestliže jsou zde indikované případy pro podání přípravku Rivotril, kojení má být ukončeno.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

I když je užíván dle předpisu, může klonazepam zpomalit reakce do takové míry, že schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje je zhoršena. Při současném užití alkoholu dochází k prohloubení tohoto negativního účinku.

Řízení motorových vozidel, obsluha strojů a další aktivity vyžadující zvýšenou pozornost nemají tedy být vykonávány vůbec nebo přinejmenším v průběhu prvních dnů léčby. Rozhodnutí v této otázce je v zodpovědnosti ošetřujícího lékaře, který má rozhodnout v závislosti na pacientově odpovědi na léčbu a výši podávané dávky (viz body 4.5 a 4.8).

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích

###### *Panická porucha*

Údaje zjištěné ve 3 placebem kontrolovaných klinických studiích, které zahrnovaly celkem 477 pacientů léčených léčivou látkou, jsou shrnuty v níže uvedené tabulce (tabulka 1). V tabulce jsou zahrnuty nežádoucí účinky vyskytující se u  $\geq 5\%$  pacientů alespoň v jedné ze skupin, jimž byla podávána léčivá látka.

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky, které se vyskytly u  $\geq 5\%$  pacientů alespoň v jedné ze skupin léčených léčivou látkou**

Nežádoucí účinky	Placebo (%) (n = 294)	1 až < 2 mg/den (%) (n = 129)	2 až < 3 mg/den (%) (n = 113)	> 3 mg/den (%) (n = 235)
Somnolence	15,6	42,6	58,4	54,9
Bolest hlavy	24,8	13,2	15,9	21,3
Infekce horních cest dýchacích	9,5	11,6	12,4	11,9
Únava	5,8	10,1	8,8	9,8
Chřipka	7,1	4,7	7,1	9,4
Deprese	2,7	10,1	8,8	9,4
Závrať	5,4	5,4	12,4	8,9
Podrážděnost	2,7	7,8	5,3	8,5
Insomnie	5,1	3,9	8,8	8,1
Ataxie	0,3	0,8	4,4	8,1
Porucha rovnováhy	0,7	0,8	4,4	7,2
Nevolnost	5,8	10,1	9,7	6,8
Abnormální koordinace	0,3	3,1	4,4	6,0
Pocit závratě	1,0	1,6	6,2	4,7
Sinusitida	3,7	3,1	8,0	4,3
Porucha v pozornosti	0,3	2,3	5,3	3,8

##### Nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh

Kategorie četností jsou následující:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )



Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

<u><b>Třída orgánových systémů / frekvence</b></u>	<u><b>Nežádoucí účinky</b></u>
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Velmi vzácné	Anafylaktické reakce
Není známo	Přecitlivělost
<i>Endokrinní poruchy</i>	
Není známo	Neúplná předčasná puberta
<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Vzácné	Poruchy libida
Není známo	Poruchy emocí, afektivní poruchy, stav zmatenosti, dezorientace, deprese, neklid <sup>a</sup> , podrážděnost <sup>a</sup> , agrese <sup>a</sup> , agitovanost <sup>a</sup> , nervozita <sup>a</sup> , hostilita <sup>a</sup> , úzkost <sup>a</sup> , poruchy spánku <sup>a</sup> , bludy <sup>a</sup> , vztek <sup>a</sup> , noční můry a abnormální sny <sup>a</sup> , halucinace <sup>a</sup> , psychomotorická hyperaktivita <sup>a</sup> , psychózy <sup>a</sup> nepatřičné chování <sup>a</sup> , další nežádoucí účinky na chování <sup>a</sup> , závislost a syndrom z vysazení (viz bod 4.4)
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Časté	Porucha v pozornosti, somnolence, zpomalená reakce, hypotonie, závrať, ataxie (viz bod 4.4)
Vzácné	Bolest hlavy
Není známo	Reverzibilní poruchy (dysartrie, snížená koordinace pohybů a porucha chůze (ataxie) a nystagmus), anterográdní amnézie, epilepsie
<i>Poruchy oka</i>	
Není známo	Diplopie
<i>Srdeční poruchy</i>	
Není známo	Srdeční selhání (včetně srdeční zástavy)
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Není známo	Respirační deprese, hypersekrece slin nebo zvýšená bronchiální sekrece
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Vzácné	Nevolnost, bolest horní poloviny břicha
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Vzácné	Kopřivka, pruritus, vyrážka, přechodná ztráta vlasů,

	změny pigmentace
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	
Časté	Svalová slabost
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Vzácné	Močová inkontinence
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Vzácné	Erektální dysfunkce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Časté	Únava (únavnost, apatie)
Není známo	Paradoxní reakce včetně podrážděnosti <sup>b</sup> , tromboflebitida/trombóza <sup>c</sup>
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	
Není známo	Riziko pádů a zlomenin <sup>d</sup>
<i>Vyšetření</i>	
Vzácné	Trombocytopenie

<sup>a</sup> Paradoxní reakce se pravděpodobněji vyskytují u dětí a ve stáří.

<sup>b</sup> Byly zaznamenány paradoxní reakce včetně podrážděnosti (viz také psychiatrické poruchy).

<sup>c</sup> Pokud je injekce rychlá nebo je propustnost žíly nedostatečná, je zde riziko tromboflebitidy, která následně může vést k trombóze.

<sup>d</sup> Zvýšené riziko bylo hlášeno u osob užívajících současně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších osob.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

### *Příznaky*

Benzodiazepiny často způsobují ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování přípravkem Rivotril je zřídka život ohrožující, pokud je lék užitý samostatně, ale může vést k areflexii, apnoe, hypotenzi, kardiopulmonální depresi a kómatu. Vyskytne-li se kóma, obvykle trvá několik hodin, může však trvat a cyklicky se opakovat, zejména u starších pacientů. U pacientů se supratherapeutickými plazmatickými koncentracemi se může vyskytnout vyšší frekvence záchvatů (viz bod 5.2). Tlumící účinek benzodiazepinů na dýchací trakt je mnohem závažnější u pacientů s respiračními onemocněními.

Benzodiazepiny zvyšují účinky jiných látek tlumících centrální nervový systém včetně alkoholu.

### *Léčba*

Je nezbytné sledovat pacientovy životně důležité funkce a přijímat nezbytná opatření v závislosti na pacientově klinickém stavu. Především jde o symptomatickou léčbu účinků na kardiorepirační systém nebo centrální nervový systém.

U dětí i dospělých, kteří užili nadměrnou dávku benzodiazepinů, lze během 1–2 hodin podat živočišné uhlí. U pacientů s tendencí upadat do spánku je třeba zachovat průchodnost dýchacích cest. Vyvolávat zvracení se obecně nedoporučuje. Pokud je známo, že se jedná o předávkování malou dávkou přípravku, stačí pouze pacienta sledovat a monitorovat jeho životní funkce. Výplach žaludku se jako rutinní postup taktéž nedoporučuje, lze jej však použít v případě kombinovaného požití. U pacientů asymptomatických během 4 hodin již není pravděpodobné objevení příznaků předávkování. Podle pacientova klinického stavu lze provést další podpůrná vyšetření.

Pokud dojde k vážnému utlumení centrální nervové soustavy, je možné zvážit použití antagonisty benzodiazepinů, flumazenilu, pacienti však musí být přísně sledováni. Biologický poločas flumazenilu je krátký (asi jedna hodina), proto musí být pacienti sledováni až do odeznění jeho účinků. Flumazenil je nutné užít s extrémní opatrností při podávání léčivých přípravků, které snižují práh záchvatu (např. tricyklická antidepresiva). Další informace o správném používání jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku flumazenil.

### *Upozornění*

**U pacientů s epilepsií, kteří jsou léčeni benzodiazepiny, není indikován benzodiazepinový antagonist flumazenil. Antagonizující účinek benzodiazepinů může u těchto pacientů vyvolat záchvat.**

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, deriváty benzodiazepinů

ATC kód: N03AE01

Klonazepam vykazuje farmakologické vlastnosti, které jsou společné benzodiazepinům a zahrnují účinky antikonvulzivní, sedativní, myorelaxační a anxiolytické. Centrální působení benzodiazepinů je zprostředkováno zesílením GABAergní neurotransmise na inhibičních synapsích. V přítomnosti benzodiazepinů je zesílena afinita GABA receptoru vůči neurotransmiteru prostřednictvím pozitivní alosterické modulace, což má za následek větší působení uvolněné GABA na postsynaptický transmembránový průtok chloridového iontu. Data získaná na zvířatech také ukazují účinek klonazepamu na serotonin. Data získaná na zvířatech a elektroencefalografická vyšetření u lidí ukazují, že klonazepam rychle potlačuje mnoho typů paroxysmální aktivity včetně hrotů a vln šířících se při absenčních záchvatech (petit mal), pomalých hrotů a vln, generalizovaných hrotů a vln, hrotů s temporální a jinou lokalizací stejně jako nepravidelné hroty a vlny.

Pravidelně jsou více potlačovány generalizované EEG abnormality než abnormality fokální. Podle těchto zjištění je užití klonazepamu prospěšné u generalizovaných i fokálních forem epilepsie.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

## Absorpce

Po perorálním užití tablet přípravku Rivotril je klonazepam je rychle a téměř úplně absorbován. Nejvyšší plazmatické koncentrace klonazepamu je ve většině případů dosažena po 1–4 hodinách po perorálním užití dávky. Poločas absorpce je přibližně 25 minut. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je přibližně 90 % s velkými rozdíly u jednotlivých osob. Přípravek Rivotril ve formě tablet je biologicky ekvivalentní roztoku pro perorální užití. Při denní dávce 6 mg se ustálené plazmatické koncentrace pohybují mezi 25 až 75 ng/ml. Při opakovaných dávkách jsou ustálené plazmatické koncentrace čtyřikrát (v dávkování jednou denně) až osmkrát (v dávkování třikrát denně) vyšší než koncentrace pozorované po jedné dávce.

Po i.m. podání je  $T_{\max}$  přibližně 3 hodiny a biologická dostupnost je 93 %. Ojedinele byly po i.m. podání klonazepamu pozorovány nepravidelnosti absorpčního profilu. Plazmatické koncentrace klonazepamu, při kterých je dosaženo optimálního účinku, se pohybují mezi 20 až 70 ng/ml (průměrně 55 ng/ml).

U většiny pacientů s plazmatickými koncentracemi v rovnovážném stavu převyšujícími 100 ng/ml se vyvinuly závažné toxické účinky včetně vyšší frekvence záchvatů. U pacientů s panickou poruchou byly účinné koncentrace klonazepamu na snížení četnosti panických atak okolo 20 ng/ml.

## Distribuce

Distribuce klonazepamu do různých orgánů a tkání je velmi rychlá. Přednostně je klonazepam vyvazován v mozku. Poločas distribuce je přibližně 0,5–1 hod. Průměrný distribuční objem je odhadován na asi 3 l/kg. Na plazmatické bílkoviny se klonazepam váže z 82–86 %.

## Biotransformace

Způsoby biotransformace klonazepamu zahrnují oxidativní hydroxylaci v pozici C3 a redukci 7-nitro skupiny s tvorbou 7-amino nebo 7-acetylamido sloučenin. V redukci nitrosloučenin klonazepamu na farmakologicky inaktivní nebo slabě aktivní metabolity se uplatňuje jaterní cytochrom P-450 3A4. Hlavní metabolit je 7-amino-klonazepam, který v experimentech vykazoval pouze slabý antikonvulzivní účinek. Byly identifikovány další čtyři vedlejší metabolity.

## Eliminace

Průměrný eliminační poločas je mezi 30 až 40 hodinami a je nezávislý na dávce. Clearance se blíží 55 ml/min bez ohledu na pohlaví, ale hodnoty normalizované podle hmotnosti klesaly se zvyšující se tělesnou hmotností.

Z celkové radioaktivity radioaktivně značené perorální dávky je 50 – 70 % klonazepamu vyloučeno do moči a 10 – 30 % do stolice, téměř výlučně ve formě volných nebo konjugovaných metabolitů. Méně než 2 % nezměněného klonazepamu se objevuje v moči. Metabolity v moči jsou přítomny ve volné i konjugované formě (glukuronid a sulfát).

## Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích

### *Porucha funkce ledvin:*

Porucha funkce ledvin nemá vliv na farmakokinetiku klonazepamu. Na základě kinetických kritérií není u pacientů s poruchou funkce ledvin nutná úprava dávkování.

### *Porucha funkce jater:*

U cirhotických pacientů je vazba klonazepamu na plazmatické bílkoviny významně odlišná než u zdravých osob (volná frakce 17,1±1,0% vs 13,9±0,2%).

Přestože nebyl podrobněji studován vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku klonazepamu, zkušenosti s jiným, blízké příbuzným nitrobenzodiazepinem (nitrazepamem) ukazují, že při jaterní cirhóze může být snížena clearance nenavázaného klonazepamu.

#### *Starší pacienti:*

Farmakokinetika klonazepamu u starších pacientů nebyla zjišťována.

#### *Pediatrická populace:*

Obecně je eliminační kinetika u dětí obdobná jako u dospělých. Po terapeutických dávkách u dětí (0,03-0,11 mg/kg) byly sérové koncentrace ve stejném rozmezí (13-72 ng/ml) jako účinné koncentrace u dospělých.

U novorozenců byly po dávkách 0,10 mg/kg koncentrace na konci krátké infuze mezi 28-117 ng/ml a o 30 minut později klesly na 18 – 60 ng/ml; tyto dávky byly snášeny bez nežádoucích vedlejších účinků. Hodnoty clearance u novorozenců závisejí na postnatálním věku. Hodnoty eliminačního poločasu u novorozenců jsou ve stejném rozmezí jako ty, které jsou uvedené pro dospělé.

U dětí byly hlášeny hodnoty clearance 0,42+/- 0,32 ml/min/kg (ve věku 2-18 let) a 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (ve věku 7-12 let); tyto hodnoty klesaly se stoupající tělesnou hmotností. Ketogenní dieta u dětí neovlivňovala koncentrace klonazepamu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

*Kancerogenita:* Nebyly prováděny žádné dvouleté klinické studie zaměřené na kancerogenitu klonazepamu. V rámci osmnáctiměsíční klinické studie prováděné u potkanů se však ani v nejvyšší testované dávce 300 mg/kg/den neprojevyly žádné histopatologické změny související s léčbou.

*Mutagenita:* Testy genotoxicity založené na bakteriálních systémech *in vitro* nebo hostitelem mediovanou metabolickou aktivací nenaznačují žádnou genotoxickou labilitu klonazepamu.

*Poruchy fertility:* Studie hodnotící fertilitu a celkovou schopnost reprodukce laboratorních potkanů prokázaly při podávání dávek 10 a 100 mg/kg/den snížený podíl březosti samic a horší přežívání potomstva.

*Teratogenita:* U myši ani potkanů, jimž byla během organogeneze podávána perorální dávka klonazepamu 20 mg/kg/den resp. 40 mg/kg/den, se neprojevyly žádné maternální ani embryofetální nežádoucí účinky. V několika klinických studiích u králíků, kterým byly podávány dávky klonazepamu až 20 mg/kg/den, se bez závislosti na dávce projevila nízká incidence malformací podobného typu (rozštěp patra, malformace očního víčka, srůsty hrudních kostí a defekty končetin) (viz bod 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Rivotril 0,5 mg

monohydrát laktosy  
kukuřičný škrob  
předbobtnalý bramborový škrob  
mastek  
magnesium-stearát  
červený oxid železitý  
žlutý oxid železitý

#### Rivotril 2 mg

laktosa  
předbobtnalý kukuřičný škrob

mikrokrytalická celulóza  
magnesium-stearát

Rivotril 2,5 mg/ml  
dihydrát sodné soli sacharinu  
broskvové aroma  
brilantní modř FCF (E133)  
kyselina octová 97%  
propylenglykol

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Tablety: **5 let**  
Perorální kapky, roztok: **3 roky**

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tablety: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.  
Perorální kapky, roztok: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Doba použitelnosti po prvním otevření: 120 dnů při teplotě do 25 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Rivotril 0,5 mg: hnědá skleněná lékovka s plastickým šroubovacím uzávěrem, krabička  
Velikost balení: 50, 150 tablet x 0,5 mg

Rivotril 2 mg: hnědá skleněná lékovka s plastickým šroubovacím uzávěrem, krabička  
Velikost balení: 30, 100 tablet x 2 mg

Rivotril 2,5 mg/ml: hnědá lahvička s kapací vložkou a plastickým uzávěrem, krabička  
Velikost balení: 1 x 10 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Rivotril 0,5 mg: 21/225/73-A/C

Rivotril 2 mg: 21/225/73-B/C

Rivotril 2,5 mg/ml: 21/223/73-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. 11. 1974

Datum posledního prodloužení registrace: 11. 1. 2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 11. 2022