

Příloha č.2 k rozhodnutí o změně registrace sp.zn.sukls249896/2012; sukls249876/2012;
sukls249863/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivotril 0,5 mg

Rivotril 2,0 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 2,0 mg obsahuje clonazepamum 2,0 mg.

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

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

Pomocné látky se známým účinkem:

Tablety přípravku Rivotril 0,5 mg obsahují monohydrát laktosy.

Tablety přípravku Rivotril 2,0 mg obsahují bezvodou laktosu.

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 ROCHE 0,5, na druhé straně půlicí rýhou. Tabletou lze dělit na dvě stejné poloviny.

Rivotril 2,0 mg: ploché bílé, maximálně slabě nažloutlé tablety se zkosenými hranami o průměru 8 mm, opatřené na jedné straně vyraženým kódem ROCHE 2, na druhé straně dělicím křížem. Tabletou lze dělit na dvě stejné poloviny, nebo čtyři stejné čtvrtiny.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba všech forem epilepsie u dospělých i u dětí: zvláště záchvaty typu absencí (petit mal) včetně atypických absencí (Lennoxův-Gastautův syndrom), dále primární nebo generalizované tonicko-klonické záchvaty (grand mal), jednoduché a komplexní parciální (fokální) záchvaty, myoklonické záchvaty a atonické záchvaty (drop syndrom), epilepsie s infantilními spasmami (Westův-syndrom).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Standardní dávkování u epilepsie

Perorální podání - kapky a tablety (tablety se mohou podávat dětem od 3 let věku).

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

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 by neměla 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 neměla by 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).

Počáteční dávka pro dospělé by neměla 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 neměla by být překračována.

Pokud je to možné, měla by být denní dávka rozdělena do tří stejných dávek. Pokud nejsou dávky stejné, měla by být největší dávka podána před ulehnutím. Před přidáním přípravku Rivotril ke stávající antikonvulzivní léčbě by mělo být zváženo, že užití několika antikonvulziv může vést k vzestupu nežádoucích účinků.

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, přičemž stav pacienta musí být pečlivě sledován.

Léčba by měla být ukončena postupně, koncentrace přípravku by měla být snižována o 0,25 mg každé 3 dny, až do kompletního vysazení přípravku.

Způsob podání

Perorálně: 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.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Rivotril nesmí být používán u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku nebo na jiné léky ze skupiny benzodiazepinů. Nesmí být také používán u pacientů s těžkou respirační insuficiencí nebo těžkou jaterní insuficiencí a myasthenia gravis.

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

Sebevražedné myšlenky a chování byly hlášeny u pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky také ukázala mírně zvýšený nárůst rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a údaje, které jsou k dispozici, nevylučují spojitost zvýšení rizika s podáním klonazepamu.

Z tohoto důvodu mají být u pacientů sledovány příznaky sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena odpovídající léčba. Pacienti (a opatrovníci pacientů) by měli vyhledat lékařskou pomoc v případě náhlého projevu sebevražedných myšlenek nebo chování.

Pacienti s anamnézou deprese a/nebo sebevražedného pokusu mají být pod pečlivým dohledem.

Pouze se zvláštní opatrností může být přípravek Rivotril používán u pacientů se spinální nebo cerebelární ataxií, v případě akutní intoxikace alkoholem nebo drogami a u pacientů se závažným poškozením jater (např. jaterní cirhózou).

Současné užití alkoholu / CNS tlumících látek

Je nutné se vyvarovat současnému použití přípravku Rivotril s alkoholem a/nebo s látkami tlumícími CNS. Takovéto současné použití pravděpodobně zvýší klinické účinky přípravku Rivotril, včetně závažné sedace, klinicky významné respirační a/nebo kardiovaskulární deprese (viz bod 4.5).

Anamnéza zneužívání alkoholu nebo drog

Se zvláštní opatrností má být přípravek Rivotril používán u pacientů s anamnézou zneužívání alkoholu nebo drog.

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.

Se zvláštní opatrností má být přípravek Rivotril používán u pacientů se spánkovou apnoe, s chronickou pulmonální insuficiencí, u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo jater, a u pacientů starších nebo oslabených. V těchto případech má být dávkování obecně sníženo.

Dávkování přípravku Rivotril musí být pečlivě upraveno dle individuálních požadavků u pacientů s předcházejícím onemocněním respiračního systému (např. chronickým obstrukčním plicním onemocněním) nebo onemocněním jater a u pacientů léčených dalšími centrálně tlumícími léky nebo dalšími antikonvulzivy (antiepileptiky) (viz bod 4.5). Účinky na respirační systém mohou být zesíleny v případě již existující omezené průchodnosti dýchacích cest nebo poškození mozku, nebo v případech předchozího podání léků způsobujících dechový útlum. V zásadě může být těmto účinkům předcházeno pečlivou úpravou dávky na základě individuálních požadavků.

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).

Obecně není pacientům s epilepsií řízení automobilů povolováno. I když jsou pacienti léčení přípravkem Rivotril odpovídajícím způsobem sledováni, je třeba mít na paměti, že jakékoliv zvýšení dávky nebo časový posun v dávkování může ovlivnit pacientovy reakce v závislosti na individuální vnímavosti.

Podávání antikonvulziv včetně přípravku Rivotril nemá být u pacientů s epilepsií náhle ukončeno, neboť toto by mohlo vyvolat status epilepticus. Pokud ošetřující lékař vyhodnotí potřebu snížení dávky nebo ukončení podávání, má toto být učiněno postupně. V těchto případech je doporučeno podávání v kombinaci s ostatními antiepileptiky.

K i.v. podání musí být vybrána žila odpovídajícího průměru. Injekce musí být podávána velmi pomalu za stálé monitorace dýchání a krevního tlaku. Při rychlé aplikaci injekce nebo při nedostatečném průměru žíly je riziko tromboflebitidy, která může následně vést k trombóze. Dále může dojít k respirační depresi, především v případě i.v. podání přípravku Rivotril.

U dospělých nesmí rychlost injekce překročit 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml připraveného roztoku) za minutu (viz bod 4.2). Nežádoucí účinky na nervový a svalový systém a únava, ke kterým dochází poměrně často a jsou obvykle přechodné, obecně vymizí spontánně v průběhu léčby nebo při snížení dávky. Těmto účinkům může být částečně předcházeno pomalým zvyšováním dávky na počátku léčby (viz bod 4.8).

Laktózová intolerance

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy galaktózové intolerance, vrozeným deficitem laktázy nebo glukózo-galaktózovou malabsorpcí nemají tento přípravek užívat.

Porfyrie

Klonazepam je považován za látku pravděpodobně bez porfyrogenního efektu, nicméně jsou zde určité náznaky opaku. Z tohoto důvodu má být u pacientů s porfyrií klonazepam používán s opatrností.

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 možná zvýšená frekvence záchvatů (viz bod 4.8).

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

Pokud se rozvine fyzická závislost, je náhlé ukončení léčby spojeno s abstinenčními příznaky. V průběhu dlouhodobé léčby může dojít k rozvoji abstinenčních 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, bolest svalů, extrémní úzkost, tenzi, neklid, 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 abstinenčních 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 abstinenčních 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: Zvláště opatrně je třeba postupovat u starších pacientů v titrační fázi léčby přípravkem Rivotril.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: Bezpečnost a účinnost klonazepamu u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla studována, na základě farmakokinetických údajů však u těchto pacientů není zapotřebí upravovat dávkování přípravku (viz bod 5.1. Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích).

Pacienti s poruchou funkce jater: Bezpečnost a účinnost klonazepamu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla studována. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu farmakokinetiky klonazepamu na onemocnění jater.

Panická porucha

Pediatričtí pacienti: U dětí nebyla bezpečnost a účinnost klonazepamu v léčbě panické poruchy dosud studována.

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 a valproát mohou zvyšovat clearance klonazepamu, čímž snižují plazmatické koncentrace klonazepamu při kombinované léčbě.

Klonazepam sám o sobě neindukuje enzymy odpovědné za jeho vlastní metabolismus.

Sertralin a fluoxetin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu receptory, neovlivňují při současném podávání s klonazepamem jeho farmakokinetiku.

Farmakodynamické lékové interakce

Kombinace klonazepamu 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 účinky na sedaci, respiraci a hemodynamiku.

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 ve fertilním věku by měly 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 přerušení antiepileptické léčby.

Riziko výskytu vrozených malformací se zvyšuje 2 až 3násobně u potomků matek užívajících v těhotenství antiepileptickou léčbu ve srovnání s očekávanou incidencí v normální populaci, která je přibližně 3 %. Mezi nejčastější malformace patří rozštěpy rtu, kardiovaskulární malformace a defekty neurální trubice.

Léčba kombinacemi antiepileptik je spojována s vyšším rizikem výskytu vrozených malformací než je tomu u monoterapie, a proto má být monoterapie použita, kdykoliv je to možné.

Těhotenství

Klonazepam

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 by měl rozhodnout v závislosti na pacientově odpovědi na léčbu a výši podávané dávky (viz bod 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 |
| Poruchy rovnováhy | 0,7 | 0,8 | 4,4 | 7,2 |
| Nauzea | 5,8 | 10,1 | 9,7 | 6,8 |
| Porucha 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 |
| Poruchy soustředění | 0,3 | 2,3 | 5,3 | 3,8 |

Nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh

Poruchy imunitního systému: V souvislosti s benzodiazepiny byly zaznamenány alergické reakce a ve velmi vzácných případech anafylaxe.

Psychiatrické poruchy: Byla pozorována porucha koncentrace, neklid, stavy zmatenosti, dezorientace.

U pacientů léčených přípravkem Rivotril se může objevit deprese, ale ta může být také spojena se základním onemocněním.

Byly pozorovány i následující paradoxní reakce: excitabilita, iritabilita, agrese, agitovanost, nervozita, hostilita, úzkost, poruchy spánku, noční můry a živé sny.

Ve vzácných případech se objevil pokles libida.

Závislost a abstinenční příznaky (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému: somnolence, zpomalené reakce, svalová hypotonie, závratě, ataxie (viz bod 4.4).

Ve vzácných případech byla pozorována bolest hlavy.

Velmi vzácně bylo pozorováno vyvolání záchvatů.

Zvláště u dlouhodobé terapie a při léčbě vysokými dávkami se mohou objevit reverzibilní poruchy, jako jsou dysartrie, snížená koordinace pohybů a potíže s chůzí (ataxie) a nystagmus (viz bod 4.4).

Při užívání benzodiazepinů v terapeutických dávkách se může objevit anterográdní amnézie, riziko se zvyšuje u vyšších dávek. Amnestické účinky mohou být spojeny s nepatřičným chováním (viz bod 4.4).

Během dlouhodobé léčby je možný u určitých forem epilepsie vzestup četnosti záchvatů (viz bod 4.4).

Poruchy oka: Zvláště při dlouhodobé terapii a u vysokých dávek se mohou objevit reverzibilní poruchy zraku (diplopie) (viz bod 4.4).

Časté: nystagmus

Srdeční poruchy: Bylo zaznamenáno srdeční selhání včetně srdeční zástavy.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: Může se objevit respirační deprese, zvláště při i.v. podání klonazepamu (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy: Následující účinky byly hlášeny ve vzácných případech: nauzea a epigastrické symptomy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň: Ve vzácných případech se mohou objevit následující účinky: kopřivka, pruritus, vyrážka, přechodná ztráta vlasů, změny pigmentace.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: svalová slabost (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest: Ve vzácných případech se může objevit močová inkontinence.

Poruchy reprodukčního systému a prsu: Ve vzácných případech se může objevit erektilní dysfunkce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: Únava (utahanost, apatie) (viz bod 4.4).

Poranění, otravy a procedurální komplikace: U pacientů užívajících benzodiazepiny bylo hlášeno riziko pádů a zlomenin. Zvýšené riziko bylo hlášeno u osob užívajících současně sedativa (včetně alkoholických nápojů) a u starších osob.

Vyšetření: Ve vzácných případech se může objevit trombocytopenie.

Pediatrická populace:

Endokrinní poruchy: ojedinělé případy předčasného reverzibilního rozvoje sekundárních pohlavních znaků (neúplná předčasná puberta).

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: zvýšení produkce slin nebo bronchiálního sekretu u kojenců a malých dětí (viz bod 4.4).

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. 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 kardiopulmonální 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 (např. uvážít použití nasogastrické sondy). 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 (Anexate), 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 (Anexate).

Upozornění

U pacientů s epilepsií, kteří jsou léčeni benzodiazepiny, není indikován benzodiazepinový antagonist Anaxate (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. Stejně jako u ostatních benzodiazepinů se má za to, že tyto účinky jsou zprostředkovány hlavně presynaptickou a postsynaptickou inhibicí zprostředkovanou GABA, i když data získaná na zvířatech ukazují účinek klonazepamu i 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 90 %. 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).

Prahová plazmatická koncentrace klonazepamu u pacientů s panickou poruchou je přibližně 17 ng/ml.

Distribuce v organismu

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-acetylamino sloučenin. V redukci nitrosloúčenin klonazepamu na farmakologicky inaktivní 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 z organismu

Průměrný eliminační poločas je mezi 30 až 40 hodinami. Clearance je 55 ml/min.

Kinetika eliminace klonazepamu je podobná u dětí i u dospělých.

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

Pacienti se selháním ledvin:

Onemocnění ledvin nemá vliv na farmakokinetiku klonazepamu. Na základě kinetických kritérií není u pacientů s ledvinným selháním nutná úprava dávkování.

Pacienti se selháním jater:

Vliv poruchy funkce jater na farmakokinetiku klonazepamu dosud nebyl studován.

Starší pacienti:

Farmakokinetika klonazepamu u starších pacientů nebyla zjišťována.

Novorozenci:

Eliminační poločas a clearance u novorozenců je v rozmezí uvedeném pro dospělé.

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 škrob bramborový

mastek

magnesium-stearát

červený oxid železitý

žlutý oxid železitý

Rivotril 2,0 mg

bezvodá laktosa
předbobtnalý škrob kukuřičný
mikrokrytalická celuloza
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 30 °C. Doba použitelnosti po prvním otevření: 20 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 2,0 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 k dispozici 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

Roche s. r. o.
Dukelských hrdinů 52
170 00 Praha 7
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Rivotril 0,5mg: 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

6.2.2013