

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**Rivotril**  
**injekční roztok**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule přípravku Rivotril obsahuje clonazepamum 1 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: bezvodý ethanol, benzylalkohol (30 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Popis přípravku

*Ampule s léčivou látkou:* čirý roztok slabě zelenonažloutlé barvy.

*Ampule s rozpouštědlem:* čirá bezbarvá tekutina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Status epilepticus, 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 spasmy (Westův-syndrom).

Panická porucha

Použití v léčbě akutních stavů (náhlé nečekané záchvaty úzkosti a strachu s intenzivními vegetativními příznaky, akutní exacerbace příznaků u chronicky úzkostných pacientů). Po zvládnutí akutního stavu by další léčba klonazepamem již měla být perorální.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Standardní dávkování u epilepsie*

Při léčbě status epilepticus by měla být dětem podána - po naředění rozpouštědlem - počáteční dávka půl ampule (0,5 mg) a dospělým 1 ampule (1 mg), pokud možno v intravenózní infuzi. Tuto dávku lze dle potřeby opakovat (ke zvládnutí status epilepticus jsou obvykle dostačující 1 - 4 mg). U dospělých nesmí rychlost injekce přesáhnout 0,25 až 0,5 mg (0,5 až 1,0 ml připraveného roztoku) za minutu. Neměla by být překročena celková dávka 10 mg. Při akutních stavech by měl být intramuskulární způsob podání vzhledem k pomalému vstřebávání použit jen ve výjimečných případech, kdy není možné i.v. podání (po i.m. aplikaci je  $T_{max}$  3 hodiny, viz bod 5.2).

K dlouhodobé léčbě epilepsie je vhodné použít přípravek Rivotril ve formě tablet nebo perorálních kapek.

### *Dávkování u panické poruchy*

Dávka by měla být přizpůsobena okamžitému stavu pacienta, maximální doporučená dávka je 2 mg dvakrát denně (4 mg/den), kterou lze předepsat jen ve výjimečných případech. Přípravek je možno podat formou pomalé intravenózní injekce nebo intravenózní infuze. U dospělých by rychlost injekce neměla překročit 0,25-0,5 mg (0,5-1,0 ml připraveného roztoku) za minutu. Při akutních stavech by měl být intramuskulární způsob podání vzhledem k pomalému vstřebávání použit jen ve výjimečných případech, kdy není možné i.v. podání (po i.m. aplikaci je  $T_{max}$  3 hodiny, viz bod 5.2).

### *Pomalá intravenózní injekce*

Roztok v jedné ampuli přípravku obsahující 1 mg léčivé látky může být použit pouze po zředění 1 ml rozpouštědla, aby se předešlo lokálnímu podráždění v místě vpichu. Roztok k injekci by měl být připraven těsně před podáním.

### *Intravenózní infuze*

Roztok k infuzi by měl být připraven těsně před podáním.

Injekční roztok je třeba připravit bezprostředně před podáním. Intravenózní injekci je třeba podávat pomalu za stálého monitorování EEG, dechu a krevního tlaku.

## **4.3 Kontraindikace**

Přípravek Rivotril nesmí být používán u pacientů se známou hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku 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.

Ampule přípravku Rivotril obsahují benzylalkohol. Protože u benzylalkoholu byla zaznamenána trvalá neuropsychiatrická postižení a vícečetná orgánová selhání, je nutné se podání přípravku novorozencům, zejména nedonošeným, vyvarovat.

Přípravek Rivotril nesmí být používán 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 léčeni přípravkem Rivotril odpovídajícím způsobem sledování, 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 žíla 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).

#### *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 možnost zvýšené 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).

#### *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).**

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.

Intramuskulární podání (na rozdíl od perorálního a intravenózního podání) může vést k vzestupu kreatinin fosfokinázy v séru s vrcholem mezi 12 a 24 hodinami po aplikaci. To by mělo být bráno v úvahu při diferenciální diagnóze infarktu myokardu.

#### **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, 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 přerušování 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**

<b>Nežádoucí účinky</b>	<b>Placebo (%) (n = 294)</b>	<b>1 až &lt; 2 mg/den (%) (n = 129)</b>	<b>2 až &lt; 3 mg/den (%) (n = 113)</b>	<b>&gt; 3 mg/den (%) (n = 235)</b>
-------------------------	----------------------------------	---	---	--

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 tkáně:* Ve vzácných případech se mohou objevit následující účinky: kopřivka, pruritus, vyrážka, přechodná ztráta vlasů, změny pigmentace.

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:* 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 starších pacientů užívajících benzodiazepiny bylo hlášeno zvýšené riziko pádů a zlomenin.

*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 pacientů asymptomatických během 4 hodin již není pravděpodobné objevení příznaků předávkování. Podle pacientova klinického stavu lze provést další podpurná 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 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 %.

## Metabolismus

Způsoby biotransformace klonazepamu zahrnují oxidativní hydroxylaci v pozici C3 a redukci 7-nitroskupiny s tvorbou 7-amino nebo 7-acetylaminosloučenin. V redukci nitrosloučenin 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**

*Ampule s léčivou látkou:*

bezvodý ethanol  
kyselina octová 98%  
benzylalkohol  
propylenglykol

*Ampule s rozpouštědlem:*

voda na injekci

## **6.2 Inkompatibility**

K přípravě infuzí přípravku Rivotril nepoužívejte roztok bikarbonátu sodného. Roztok nepřechovávejte v PVC vracích, léčivá látka klonazepam je absorbována PVC.

Přípravek Rivotril (pouze ampule s léčivou látkou) lze k infuzi ředit v množství jedné ampule (1 mg) v 85 ml (tj. 3 ampule v 250 ml) následujících médií: 0,9% chlorid sodný, 0,45% chlorid sodný + 2,5% glukóza, 5% glukóza, 10% glukóza. Tyto roztoky jsou při pokojové teplotě stabilní 24 hodin.

Léčivá látka klonazepam je absorbována PVC. Proto se doporučuje užití skleněných lahví, nebo, jsou-li použity PVC vaky, okamžité podání roztoku rychlostí 30 - 60 ml/hod.

## **6.3 Doba použitelnosti**

5 let

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

***Uchovávejte při teplotě do 25 °C, vnitřní obal v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.***

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Odlamovací ampule z hnědého skla (1 mg léčivé látky) + ampule z bezbarvého skla (1 ml sterilní vody na injekce, která slouží jako rozpouštědlo pro i.v. nebo i.m. injekci), krabička  
Velikost balení: 5 ampulí s léčivou látkou + 5 ampulí s rozpouštědlem.

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

Pokud to není nezbytné, nevyjímat ampule přípravku Rivotril s léčivou látkou z obalu chránícího před světlem.

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány 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)**

21/224/73-C

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

Datum první registrace: 25. 11. 1974

Datum posledního prodloužení registrace: 11.1.2012

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

11.1.2012