sp.zn. sukls231372/2019

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rivotril 1 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule přípravku Rivotril obsahuje clonazepamum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:
bezvodý ethanol (159 mg), 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.
Léčivý přípravek 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 spazmů (včetně Westova syndromu) a tonicko-klonických záchvatů je indikován pouze jako přídatná léčba nebo v refrakterních případech.

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 již má být další léčba klonazepamem perorální.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Standardní dávkování u epilepsie

Při léčbě status epilepticus má 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. Nemá být překročena celková dávka 10 mg (viz bod 4.4). Při akutních stavech má 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 má být přizpůsobena okamžitému stavu pacienta, maximální doporučovaná dávka je 2 mg dvakrát denně (4 mg/den), kterou lze předepsat jen ve výjimečných případech.
U dospělých rychlost injekce nemá překročit 0,25-0,5 mg (0,5-1,0 ml připraveného roztoku) za minutu. Při akutních stavech má 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).

Způsob podání

Přípravek je možno podat formou pomalé intravenózní injekce nebo intravenózní infuze.

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 má být připraven těsně před podáním.

Intravenózní infuze
Roztok k infuzi má 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.

Prokázalo se, že klonazepam může být absorbován u plastikových infuzních vaků a zejména infuzních setů obsahujících PVC, což vede ke snížení koncentrace klonazepamu až o 50 %, zvláště tam, kde jsou připravené vaky uchovávány v teple po dobu 24 hodin nebo více nebo kde jsou použity dlouhé trubicovité sety nebo pomalá rychlost infuze. Je-li to možné, je třeba se při infuzi klonazepamu vyvarovat užití vaků nebo infuzních setů obsahujících PVC (viz bod 4.4). Při infuzi klonazepamu je třeba dbát opatrnosti, pokud dochází ke změně mezi vaky a infuzními sety, které obsahují nebo neobsahují PVC.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na 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.

Přípravek Rivotril nesmí být používán 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. V případě akutní panické ataky lze použít parenterální formu přípravku Rivotril pouze tehdy, pokud je pacient pečlivě sledován. Zdá se, že spánková apnoe je u pacientů s epilepsií častější 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.
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).

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 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, 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 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: 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.

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 má být bráno v úvahu při diferenciální diagnóze infarktu myokardu.

Pomocné látky:
Tento léčivý přípravek obsahuje 159 mg alkoholu v jedné ampuli.
Je škodlivý pro alkoholiky.
Toto je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Tento léčivý přípravek obsahuje 30 mg benzylalkoholu v jedné ampuli, což odpovídá 30 mg/ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Intravenózní podání benzylalkoholu je spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“). Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci. Přípravek nemá být podáván novorozencům (do 4 týdnů věku) a malým dětem (do 3 let) po dobu delší než týden, pokud to není nezbytně nutné.

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

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.

<u>Opioidy</u>
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

<u>Riziko spojené s antiepileptiky obecně</u>

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 přerušení 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 ≥ 5 % pacientů alespoň v jedné ze skupin, jimž byla podávána léčivá látka.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky, které se vyskytly u ≥ 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 (%)	> 3 mg/den (%) (n = 235)

			(n = 113)	
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 (≥ 1/10)
Časté (≥ 1/100 až < 1/10)
Méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100)
Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1000)
Velmi vzácné (< 1/10 000)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

***Třída orgánových systémů* / frekvence**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné	Anafylaktické reakce
Není známo	Přecitlivělost
Endokrinní poruchy	
Není známo	Neúplná předčasná puberta
Psychiatrické poruchy	
Vzácné	Poruchy libida
Není známo	Poruchy emocí, afektivní poruchy, stav zmatenosti, dezorientace, deprese, neklid [a], podrážděnost [a], agrese [a], agitovanost [a], nervozita [a], hostilita [a], úzkost [a], poruchy spánku [a], bludy [a], vztek [a], noční můry a abnormální sny [a], halucinace [a], psychomotorická hyperaktivita [a], psychózy [a] nepatřičné chování [a], další nežádoucí účinky na chování [a], závislost a syndrom z vysazení (viz bod

	4.4)
Poruchy nervového systému	
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
Poruchy oka	
Není známo	Diplopie
Srdeční poruchy	
Není známo	Srdeční selhání (včetně srdeční zástavy)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Není známo	Respirační deprese, hypersekrece slin nebo zvýšená bronchiální sekrece
Gastrointestinální poruchy	
Vzácné	Nevolnost, bolest horní poloviny břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Vzácné	Kopřivka, pruritus, vyrážka, přechodná ztráta vlasů, změny pigmentace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Svalová slabost
Poruchy ledvin a močových cest	
Vzácné	Močová inkontinence
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vzácné	Erektilní dysfunkce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Únava (únavnost, apatie)
Není známo	Paradoxní reakce včetně podrážděnosti [b], tromboflebitida/trombóza [c]
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Není známo	Riziko pádů a zlomenin [d]
Vyšetření	

Vzácné	Trombocytopenie

[a] Paradoxní reakce se pravděpodobněji vyskytují u dětí a ve stáří.
[b] Byly zaznamenány paradoxní reakce včetně podrážděnosti (viz také psychiatrické poruchy).
[c] Pokud je injekce rychlá nebo je prostupnost žíly nedostatečná, je zde riziko tromboflebitidy, která následně může vést k trombóze.
[d] 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

4.9 Předávkování

Příznaky
Benzodiazepiny často způsobují ospalost, ataxii, dysartrii a nystagmus. Předávkování přípravkem Rivotril je zřídkakdy život ohrožující, pokud je lék užitý samostatně, ale může vést k areflexii, apnoi, hypotenzi, kardiorespirační 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 supraterapeutickými 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 kardiorespirační systém nebo centrální nervový systém.

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 antagonista 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 i.m. podání je T_{max} přibližně 3 hodiny a biologická dostupnost je 93 %. Ojediněle 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-nitroskupiny s tvorbou 7-amino nebo 7-acetylamidosloučenin. 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, blízce 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 neprojevily žádné histopatologické změny související s léčbou.

Mutagenita: Testy genotoxicity založené na bakteriálních systémech s *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 myší ani potkanů, jimž byla během organogeneze podávána perorální dávka klonazepamu 20 mg/kg/den resp. 40 mg/kg/den, se neprojevily 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 pro injekci

6.2 Inkompatibility

K přípravě infuzí přípravku Rivotril nepoužívejte roztok bikarbonátu sodného.
Roztok nepřechovávejte v PVC vacích, 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 může být adsorbována plasty, zejména PVC, PUR a silikonem. Proto se doporučuje užití jiného materiálu, nebo, jsou-li použity PVC, PUR nebo silikonové infuzní vaky/sety, okamžité podání roztoku rychlostí 30 - 60 ml/hod.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.
Uchovávejte ampule 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 pro injekci, 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, ampule přípravku Rivotril s léčivou látkou se nemají vyjímat z obalu chránícího před světlem.

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

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Roche s. r. o.
Sokolovská 685/136f
186 00 Praha 8

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

12. 9. 2019