

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rivotril 0,5 mg tablete

Rivotril 2 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Rivotril 0,5 mg tablete: Svaka tableta sadrži 0,5 mg klonazepama.

Rivotril 2 mg tablete: Svaka tableta sadrži 2 mg klonazepama.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka Rivotril 0,5 mg tableta sadrži 40 mg laktoze hidrat.

Svaka Rivotril 2 mg tableta sadrži 121,5 mg bezvodne laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Rivotril 0,5 mg tablete:

Okrugle, blijedo narančaste tablete, promjera 7,7 - 8,3 mm, s utisnutim natpisom "0.5" s jedne i razdjelnim urezom s druge strane.

Tableta se može razdijeliti na dvije jednake doze.

Rivotril 2 mg tablete:

Okrugle, bijele do blijedo žute tablete, promjera 7,6-8,4 mm, s utisnutim natpisom ".2." s jedne i dva razdjelna ureza s druge strane.

Tableta se može razdijeliti na četiri jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rivotril je, prvenstveno kao dodatni lijek ili u refraktornim slučajevima, indiciran za liječenje većine kliničkih oblika epilepsije, uključujući atipični absans; Lennox-Gastaut sindrom; miokloničke napadaje i atoničke napadaje. Za liječenje infantilnih spazama (uključujući Westov sindrom) i toničko-kloničkih napadaja indiciran je samo kao dodatni lijek ili u refraktornim slučajevima.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje lijeka Rivotril treba prilagoditi potrebama pojedinca ovisno o individualnom kliničkom odgovoru i podnošenju liječenja. Tablete od 0,5 mg pospješuju davanje nižih dnevnih doza u početnim fazama liječenja. Rivotril tablete od 0,5 mg mogu se podijeliti na polovice, a Rivotril 2 mg tablete na polovice ili četvrtine.

Pojedinačna peroralna doza lijeka Rivotril počinje djelovati unutar 30 – 60 minuta i djeluje 6 – 8 sati u djece te 8 – 12 sati u odraslih.

Kako bi se izbjegle nuspojave na početku terapije, liječenje treba započeti malim dozama i dozu postupno povećavati sve dok se ne postigne doza održavanja primjerena pojedinom bolesniku.

Odrasli

Početna doza ne smije biti veća od 1,5 mg/dan podijeljeno u 3 doze. Doza se može povećavati za 0,5 mg svaki treći dan dok se napadaji ne stave pod odgovarajuću kontrolu ili do trenutka kada neželjeni učinci onemogućuju daljnje povećanje doze.

Doza održavanja mora se odrediti za svakog bolesnika pojedinačno, ovisno o njegovu odgovoru. Obično je dovoljna doza održavanja od 3 do 6 mg na dan.

Maksimalna terapijska doza za odrasle iznosi 20 mg na dan i ne smije se prekoračiti.

Starije osobe

Starijim osobama treba davati najnižu moguću dozu i potreban je poseban oprez prilikom povećavanja doze.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i djeca u dobi do 10 godina (ili tjelesne mase do 30 kg)

Početna doza iznosi 0,01 – 0,03 mg/kg na dan, a primjenjuje se podijeljena u 2 – 3 doze. Dozu treba povećavati za najviše 0,25 – 0,5 mg svaki treći dan dok se ne postigne *dnevna doza održavanja* od približno 0,1 mg/kg tjelesne mase na dan ili dok se napadaji ne stave pod kontrolu ili do trenutka kada neželjeni učinci onemogućuju daljnje povećanje doze. *Maksimalna dnevna doza* u djece iznosi 0,2 mg/kg tjelesne mase i ne smije se prekoračiti.

Djeca u dobi između 10 i 16 godina (ili tjelesne mase veće od 30 kg):

S obzirom na utvrđene doze za djecu do 10 godina starosti (vidjeti prethodni odlomak) i one za odrasle (vidjeti odlomak **Odrasli**), može se preporučiti sljedeće:

Početna doza iznosi 1 – 1,5 mg/dan, a primjenjuje se podijeljena u 2 – 3 doze. Doza se može povećavati za 0,25 – 0,5 mg svaki treći dan dok se ne postigne individualna *doza održavanja* (obično 3 – 6 mg/dan) ili dok se napadaji ne stave pod kontrolu ili do trenutka kada neželjeni učinci onemogućuju daljnje povećanje doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Sigurnost i djelotvornost klonazepamama nisu ispitivane u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, ali farmakokinetički podaci pokazuju da u tih bolesnika nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.4). Preporučuje se odgovarajući oprez pri doziranju u ovih bolesnika.

Oštećenje jetrene funkcije

Bolesnici s teškim oštećenjem jetrene funkcije ne smiju se liječiti klonazepamom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije treba davati najnižu moguću dozu.

Način primjene

Kroz usta.

Dnevnu dozu treba podijeliti u tri jednake doze. Ako doze nisu ravnomjerno podijeljene, najveću dozu treba davati prije poćinka. Doza održavanja najbolje se postiže nakon 1 – 3 tjedna lijećenja. Nakon postizanja doze održavanja dnevna se doza može davati jednom dnevno, navećer.

Istodobno davanje više lijekova protiv epilepsije uobićajena je praksa u lijećenju te bolesti te se može primjenjivati i s klonazepamom. Možda će za postizanje optimalnog učinka biti potrebno prilagoditi dozu svakog lijeka. Prije uključivanja klonazepamama u postojećí režim antiepileptika treba uzeti u obzir da primjena više antiepileptika može povećati izraženost nuspojava.

Kao i kod svih antiepileptika, liječenje klonazepamom ne smije se naglo prekinuti, već se njegova primjena mora postupno smanjivati (vidjeti dio 4.4).

Tablete imaju razdjelne ureze kako bi se omogućila primjena nižih doza. Tabletu prelomite tako da je držite označenom stranom prema gore i pritisnete prema dolje.

4.3 Kontraindikacije

Rivotril je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na klonazepam ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, te u bolesnika s teškom respiratornom insuficijencijom ili teškim oštećenjem jetrene funkcije jer benzodiazepini mogu izazvati jetrenu encefalopatiju.

Rivotril se ne smije primjenjivati u bolesnika u komi niti u bolesnika za koje se zna da zlorabe lijekove, droge ili alkohol.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tijekom dugotrajnog liječenja klonazepamom može doći do izvjesnog smanjenja učinka.

Oštećenje jetrene funkcije

Benzodiazepini mogu pridonijeti izazivanju epizoda jetrene encefalopatije u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije. Potreban je poseban oprez kada se klonazepam primjenjuje bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3).

Središnji živčani sustav (SŽS), psihoza i depresija

Suicidalne ideje i ponašanje zabilježeni su kod bolesnika liječenih antiepilepticima u nekoliko indikacija. Meta-analiza randomiziranih placebo kontroliranih ispitivanja antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam u pozadini tog rizika nije poznat i dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika kod primjene klonazepama.

Stoga je bolesnike potrebno pratiti kako bi se uočili znakovi suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti prikladno liječenje. Bolesnicima (i njihovim skrbnicima) treba savjetovati da potraže medicinsku pomoć ako se pojave znakovi suicidalnih misli ili ponašanja.

Bolesnike s depresijom i/ili pokušajima samoubojstva i anamnezi treba pomno nadzirati.

Klonazepam treba primjenjivati uz osobit oprez u bolesnika s ataksijom.

Benzodiazepini se ne preporučuju za primarno liječenje psihoza.

Miastenija gravis

Kao i kod drugih tvari koje uzrokuju depresiju SŽS-a i/ili opuštanje mišića, potreban je osobit oprez kada se klonazepam primjenjuje bolesnicima s miastenijom gravis.

Istodobna primjena alkohola / depresora središnjeg živčanog sustava

Istodobnu primjenu lijeka Rivotril i alkohola i/ili depresora SŽS-a treba izbjegavati. Njihova istodobna primjena može pojačati kliničke učinke lijeka Rivotril, koji mogu uključivati tešku sedaciju koja može dovesti do kome ili smrti, te klinički značajnu depresiju dišnog i/ili kardiovaskularnog sustava (vidjeti dijelove 4.5 i 4.9).

Rivotril treba primjenjivati uz osobit oprez u slučaju akutne intoksikacije alkoholom ili drogama.

Psihijatrijske i 'paradokсне' reakcije

Poznato je da se kod primjene benzodiazepina javljaju paradokсне reakcije, poput nemira, agitacije, razdražljivosti, agresivnosti, anksioznosti, deluzije, ljutnje, noćnih mora, halucinacija, psihoze, neprilagođenog ponašanja i drugih štetnih učinaka na ponašanje (vidjeti dio 4.8). Dođe li do takvih reakcija, primjenu lijeka treba prekinuti. Veća je vjerojatnost da se paradokсне reakcije jave u djece i starijih osoba.

Amnezija

Anterogradna amnezija može se razviti kod primjene benzodiazepina u terapijskim dozama, a rizik se povećava s primjenom većih doza.

Apneja u snu

Ne preporučuje se primjena benzodiazepina u bolesnika s apnejom u snu zbog mogućih aditivnih učinaka na depresiju disanja.

Čini se da je apneja u snu češća u bolesnika s epilepsijom te odnos između apneje u snu, nastupa napadaja i postiktalne hipoksije treba razmatrati u svjetlu sedacije i depresije disanja izazvanih benzodiazepinom. Stoga se u bolesnika s epilepsijom i apnejom u snu Rivotril smije primjenjivati samo ako očekivana korist nadilazi mogući rizik.

Poremećaji dišnog sustava

Doza lijeka Rivotril mora se pažljivo prilagoditi individualnim potrebama u bolesnika s otprije postojećom bolešću dišnog sustava (npr. kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću).

Epilepsija

Doza lijeka Rivotril mora se pažljivo prilagoditi individualnim potrebama u bolesnika koji se liječe drugim lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav ili antikonvulzivima (antiepilepticima) (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika s epilepsijom se primjena antiepileptika, uključujući Rivotril, ne smije naglo prekinuti jer to može dovesti do razvoja epileptičkog statusa. Ako kliničar procijeni da je potrebno smanjiti dozu ili prekinuti primjenu lijeka, to treba učiniti postupno. U takvim je slučajevima indicirana kombinirana primjena s drugim antiepilepticima.

Nepodnošenje laktoze

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Porfirija

Rivotril treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s porfirijom zbog mogućeg porfirogenog učinka.

Zlouporaba i ovisnost o lijekovima

Primjena benzodiazepina može dovesti do razvoja fizičke i psihičke ovisnosti o tim lijekovima (vidjeti dio 4.8). Dugotrajno liječenje ili liječenje visokim dozama osobito mogu dovesti do reverzibilnih poremećaja poput dizatrije, smanjene koordinacije pokreta i poremećaja hoda (ataksije), nistagmusa i dvoslika (diplopije). Kod nekih je oblika epilepsije moguća povećana učestalost napadaja (vidjeti dio 4.8) tijekom dugotrajnog liječenja.

Rizik od ovisnosti povećava se s dozom i trajanjem liječenja, a povećan je i u bolesnika koji u anamnezi imaju zlouporabu alkohola i/ili droga. Prijavljena je zlouporaba kod bolesnika koji koriste veći broj lijekova. Rivotril treba primjenjivati uz izniman oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju zlouporabu alkohola ili lijekova.

Nakon što se razvije fizička ovisnost, nagli prekid liječenja popraćen je simptomima sustezanja. Simptomi sustezanja mogu se razviti i tijekom dugotrajnog liječenja, osobito u slučaju primjene visokih doza te naglog smanjenja doze ili iznenadnog prekida primjene lijeka. Simptomi uključuju tremor, znojenje, agitaciju, poremećaj spavanja i anksioznost, glavobolju, proljev, bol u mišićima, izrazitu anksioznost, napetost, nemir, promjene raspoloženja, konfuziju, razdražljivost i epileptičke napadaje koji mogu biti povezani s osnovnom bolešću. U teškim se slučajevima mogu pojaviti sljedeći simptomi: derealizacija, depersonalizacija, hiperakuzija, utrnulost i žmrci u udovima, preosjetljivost na svjetlost, buku i fizički dodir te halucinacije. Budući da je rizik od simptoma sustezanja veći nakon naglog prekida liječenja, takve prekide treba izbjegavati, a liječenje – čak i ako je bilo kratkotrajno – završavati postupnim smanjivanjem dnevne doze. Rizik od razvoja simptoma sustezanja povećan je kada se benzodiazepini koriste zajedno sa sedativima koji se primjenjuju tijekom dana (ukrižena tolerancija).

Pedijatrijska populacija

U dojenčadi i mlađe djece Rivotril može uzrokovati pojačano lučenje slina i bronhalnog sekreta. Stoga je potrebno posvetiti posebnu pažnju održavanju prohodnosti dišnih putova.

Starije osobe

Čini se da su farmakološki učinci benzodiazepina u starijih osoba veći nego u mlađih bolesnika čak i pri sličnim plazmatskim koncentracijama, možda zbog dobnog uvjetovanih promjena u interakcijama između lijeka i receptora, postreceptorskim mehanizmima i funkciji organa.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Rivotril se može primjenjivati istodobno s jednim ili više antiepileptika. Vjerojatnost farmakokinetičkih interakcija s tim drugim lijekovima je mala. Međutim, dodavanje još jednoga lijeka bolesnikovu režimu treba uključivati pažljivu ocjenu odgovora na liječenje jer je povećana vjerojatnost da će nastupiti neželjeni učinci poput sedacije i apatije. U takvim se slučajevima doza svakog pojedinog lijeka mora prilagoditi kako bi se postigao optimalan željeni učinak.

Istodobno liječenje primidonom može izmijeniti koncentracije primidona u plazmi (obično se povećavaju).

Farmakokinetičke interakcije između lijekova

Tijekom kombinirane primjene, antiepileptici fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin i u manjoj mjeri valproat mogu povećati klirens klonazepama i tako smanjiti njegove koncentracije u plazmi za do 38%.

Rivotril može utjecati na koncentracije fenitoina. Zbog dvosmjerne prirode interakcije između klonazepama i fenitoina, ustanovljeno je da se kod istodobne primjene s lijekom Rivotril razine fenitoina mogu povećati, smanjiti ili ostati nepromijenjene, ovisno o dozi i značajkama bolesnika.

Sam Rivotril ne inducira enzime koji sudjeluju u njegovom metabolizmu. Enzimi uključeni u metabolizam lijeka Rivotril nisu jasno utvrđeni, ali uključuju CYP3A4. Inhibitori CYP3A4 (npr. flukonazol) mogu poremetiti metabolizam lijeka Rivotril i dovesti do prekomjernih koncentracija i učinaka.

Kada se primjenjuju istodobno, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina sertalin (slab induktor CYP3A4) i fluoksetin (inhibitor CYP2D6) te antiepileptik felbamat (inhibitor CYP2C19 i induktor CYP3A4) ne utječu na farmakokinetiku klonazepama.

Farmakodinamičke interakcije između lijekova

Kombinacija lijeka Rivotril i valproične kiseline može povremeno uzrokovati epileptički status *petit mal*.

Kada se Rivotril primjenjuje istodobno s bilo kojim depresorom koji djeluje na središnji živčani sustav, uključujući alkohol, moguće su izraženije nuspojave poput sedacije i depresivne dišnog i kardiovaskularnog sustava.

Bolesnici koji primaju Rivotril trebaju izbjegavati alkohol (vidjeti dio 4.4).

Vidjeti dio 4.9 'Predoziranje' za upozorenja o drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, uključujući alkohol.

Pri kombiniranom liječenju s lijekovima koji djeluju na središnji živčani sustav mora se prilagoditi doza svakog pojedinog lijeka radi postizanja optimalnog učinka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prema rezultatima prekliničkih ispitivanja ne može se isključiti mogućnost da klonazepam uzrokuje kongenitalne malformacije. Epidemiološka ispitivanja pružila su dokaz da su antikonvulzivni lijekovi teratogeni. Međutim iz objavljenih rezultata epidemioloških ispitivanja teško je odrediti koji lijek ili koja kombinacija lijekova izaziva oštećenja u novorođenčadi. Postoji i mogućnost da u nastanku prirođenih mana važniju ulogu od farmakoterapije igraju neki drugi faktori, poput genetskih faktora ili same epilepsije. Zbog toga se Rivotril u trudnoći smije primjenjivati samo ako je moguća korist za majku veća od rizika za fetus.

Rivotril se u trudnoći smije primjenjivati samo ako za to postoji neophodna indikacija.

Primjena visokih doza lijeka Rivotril u posljednjem tromjesečju trudnoće ili tijekom poroda može uzrokovati nepravilnosti pulsa nerođenog djeteta te hipotermiju, hipotoniju, blagu depresiju disanja i oslabljeno sisanje novorođenčeta. Potrebno je imati na umu da i trudnoća i nagli prekid primjene lijeka mogu izazvati pogoršanje epilepsije.

Kod primjene benzodiazepina ponekad su prijavljeni simptomi ustezanja u novorođenčadi.

Dojenje

Iako je dokazano da samo male količine djelatne tvari lijeka Rivotril prelaze u majčino mlijeko, majke koje se liječe tim lijekom ne smiju dojiti. Ako postoji neophodna indikacija za primjenu lijeka Rivotril, dojenje se mora prekinuti.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Čak i ako se uzima prema uputama, klonazepam može usporiti reakcije do te mjere da naruši sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Taj se učinak pojačava konzumacijom alkohola.

Upravljanje vozilima i rad sa strojevima te sve druge opasne aktivnosti potrebno je izbjegavati u potpunosti ili barem tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Odluka u vezi s tim prepušta se bolesniku liječniku, a treba se temeljiti na bolesnikovu odgovoru na liječenje i propisanoj dozi (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

4.8 Nuspojave

a. Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave u živčanom i mišićno-koštanom sustavu te umor relativno su česti i obično se povlače spontano tijekom liječenja ili nakon smanjenja doze. Navedene se nuspojave dijelom mogu spriječiti postupnim povećavanjem doze na početku liječenja.

b. Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u sljedećoj tablici prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost pojavljivanja tih nuspojava je nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (učestalost nepoznata)
Poremećaji imunološkog sustava	alergijske reakcije anafilaksija ¹
Endokrini poremećaji	nepotpuni preuranjeni pubertet ²
Psijhijatrijski poremećaji	emocionalni poremećaji i poremećaji raspoloženja konfuzija dezorijentacija depresija ² paradokсне reakcije ³ : nemir, agitacija, razdražljivost, agresivnost, nervoza, neprijateljsko raspoloženje, anksioznost, poremećaji spavanja, deluzije, ljutnja, noćne more, neuobičajeni snovi, halucinacije, psihoze, hiperaktivnost, neprilagođeno ponašanje i drugi štetni učinci na ponašanje gubitak libida ⁴ ovisnost i simptomi ustezanja ⁵
Poremećaji živčanog sustava	poremećaj koncentracije ⁶ somnolencija ⁶ usporene reakcije na podražaje ⁶ mišićna hipotonija ⁶ omaglica ⁶ glavobolja ⁴ generalizirana epilepsija ⁷ dizartrija ⁸ poremećaj koncentracije ⁸ poremećaj hoda (ataksija) ^{6, 8} anterogradna amnezija i amnestički učinci ² povećanje broja epileptičkih napadaja ⁹
Poremećaji oka	diplopija ⁸ nistagmus ^{8, 11}
Srčani poremećaji	zatajivanje srca srčani zastoj
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	depresija disanja ⁵ hipersekrecija slina ¹⁰ pojačana sekrecija bronha ¹⁰
Poremećaji probavnog sustava	mučnina ⁴ nelagoda u epigastriju ⁴
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija ⁴ svrbež ⁴ osip ⁴ gubitak kose (prolazan) ⁴ promjene pigmentacije ⁴
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićna slabost ⁶

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava (učestalost nepoznata)
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	urinarna inkontinencija ⁴
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija ⁴
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zamor (umor, iscrpljenost) ⁶
Pretrage	smanjen broj trombocita ⁴
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	padovi ² frakture ²

¹ Kod primjene benzodiazepina prijavljen je vrlo mali broj slučajeva anafilaksije.

² Vidjeti 'c. Opis odabranih nuspojava'.

³ Dođe li do pojave paradoksnih reakcija, primjenu lijeka treba prekinuti. Veća je vjerojatnost da se paradokсне reakcije jave u djece i starijih osoba.

⁴ U rijetkim slučajevima.

⁵ Vidjeti dio 4.4.

⁶ Te se nuspojave javljaju relativno često, obično su prolazne te se uglavnom povlače spontano tijekom liječenja ili nakon smanjenja doze. Dijelom se mogu spriječiti polaganim povećavanjem doze na početku liječenja. Vidjeti dio 4.4.

⁷ Generalizirana epilepsija opažene je vrlo rijetko.

⁸ Reverzibilni poremećaji, osobito kod dugotrajnog liječenja ili primjene visokih doza; vidjeti dio 4.4.

⁹ Moguće je povećanje broja napadaja kod određenih oblika epilepsije tijekom dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.4).

¹⁰ Kod dojenčadi i male djece; vidjeti dio 4.4. Stoga treba posvetiti posebnu pozornost održavanju prohodnosti dišnih putova.

¹¹ Često.

c. *Opis odabranih nuspojava*

Nepotpuni preuranjeni pubertet

Prijavljeni su izolirani slučajevi reverzibilnog razvoja preuranjenih sekundarnih spolnih obilježja u djece (nepotpuni preuranjeni pubertet).

Depresija

U bolesnika liječenih lijekom Rivotril može doći do pojave depresije, ali ona može biti povezana i s osnovnom bolešću.

Amnezija

Anterogradna amnezija može se razviti kod primjene benzodiazepina u terapijskim dozama, a rizik se povećava s primjenom većih doza. Amnestički učinci mogu biti povezani s neprimjerenim ponašanjem (vidjeti dio 4.4).

Padovi i frakture

U bolesnika liječenih benzodiazepinima prijavljeni su padovi i frakture. Rizik je povećan u onih koji istodobno uzimaju sedative (uključujući alkoholna pića) te u starijih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Preoziranje

Simptomi

Benzodiazepini često uzrokuju omamljenost, ataksiju, dizartriju i nistagmus. Preoziranje lijekom Rivotril rijetko opasno po život ako se lijek uzima samostalno, ali može dovesti do arefleksije, apneje, hipotenzije, kardiorespiratorne depresije i kome. Koma, ako do nje dođe, obično traje nekoliko sati, no može biti dugotrajnija i ciklička, osobito u starijih bolesnika. Može se povećati učestalost napadaja u bolesnika u kojih su plazmatske koncentracije iznad terapijskih. Depresijski učinci benzodiazepina na dišni sustav ozbiljniji su u bolesnika s bolešću dišnih putova.

Benzodiazepini pojačavaju učinke ostalih depresora središnjeg živčanog sustava, među kojima je i alkohol.

Liječenje

Potrebno je nadzirati bolesnikove vitalne znakove i uvesti potporne mjere sukladno bolesnikovu kliničkom statusu. Bolesnicima bi liječenje osobito moglo biti potrebno u slučaju kardiorespiratornih učinaka ili učinaka na središnji živčani sustav.

Daljnju apsorpciju treba spriječiti primjenom odgovarajuće metode, npr. liječenjem aktivnim ugljenom unutar 1 – 2 sata. Ako se koristi aktivni ugljen, u omamljenih je bolesnika neophodna zaštita dišnih putova. Ispiranje želuca može se razmotriti u slučaju ingestije više od jednoga lijeka, ali ne kao rutinska mjera.

Ako je depresija središnjeg živčanog sustava teška, treba razmotriti primjenu flumazenila, antagonista benzodiazepina. Taj se lijek smije primijeniti isključivo pod strogim nadzorom. Budući da ima kratak poluvijek (približno jedan sat), bolesnike koji prime flumazenil trebat će nadgledati nakon što njegovi učinci oslabe. Flumazenil treba primijeniti uz izniman oprez ako se istodobno primjenjuju lijekovi koji snizuju prag za napadaje (npr. triciklički antidepresivi). Za više informacija o pravilnoj primjeni tog lijeka, pročitati informacije o lijeku za flumazenil.

Upozorenje

Antagonist benzodiazepina Anexate® (djelatna tvar: flumazenil) nije indiciran za primjenu u bolesnika s epilepsijom koji se liječe benzodiazepinima. U tih bi bolesnika antagonizam učinka benzodiazepina mogao izazvati napadaje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptik ATK oznaka: N03AE01

Mehanizam djelovanja

Klonazepam pokazuje farmakološka svojstva zajednička svim benzodiazepinima, a obuhvaćaju antikonvulzivni, sedacijski, miorelaksacijski i anksiolitički učinak.

Učinci benzodiazepina na središnji živčani sustav posredovani su pojačanjem neuroprijenosa putem gama-aminomaslačne kiseline (engl. *gamma-aminobutyric acid*, GABA) na inhibicijskim sinapsama. U prisutnosti benzodiazepina, afinitet GABA receptora za neuroprijenosnik pojačan je zbog pozitivne alosteričke modulacije koja pojačava djelovanje otpuštenog neuroprijenosnika GABA na postsinaptički transmembranski protok kloridnih iona.

Podaci dobiveni ispitivanjima na životinjama i elektroencefalografijom u ljudi pokazali su da klonazepam brzo potiskuje brojne vrste paroksizmalnih aktivnosti, uključujući izbijanja u šiljcima i valovima u apsans

(*petit mal*) napadajima, spora i generalizirana izbijanja u šiljcima i valovima, šiljke u temporalnim ili drugim lokacijama te nepravilne šiljke i valove.

Generalizirane nepravilnosti EEG-a brže se suzbijaju klonazepamom od fokalnih, poput fokalnih šiljaka. Klonazepam dobro djeluje na generalizirane i fokalne epilepsije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Klonazepam se nakon peroralne primjene Rivotril tableta apsorbira brzo i gotovo potpuno. Vršne koncentracije klonazepama u plazmi postižu se unutar 1-4 sata. Poluvrijeme apsorpcije iznosi približno 25 minuta. Apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 90% uz velike individualne razlike.

Plazmatske koncentracije klonazepama u stanju dinamičke ravnoteže uz režim primjene jedanput na dan trostruko su više od onih koje se postižu nakon samo jedne peroralne doze; predviđen omjer akumulacije uz režim primjene dvaput na dan iznosi 5, a uz režim primjene triput na dan 7. Nakon višestrukih peroralnih doza od 2 mg triput na dan plazmatske koncentracije klonazepama u stanju dinamičke ravnoteže prije primjene doze u prosjeku su iznosile 55 ng/ml. Odnos između plazmatskih koncentracija i doze klonazepama je linearan. Ciljne plazmatske koncentracije klonazepama kojima se postiže antikonvulzivni učinak kreću se između 20 i 70 ng/ml. U većine bolesnika s plazmatskim koncentracijama iznad 100 ng/ml u stanju dinamičke ravnoteže razvili su se teški toksični učinci, uključujući povećanu učestalost napadaja.

Distribucija

Klonazepam se vrlo brzo distribuira u različite organe i tjelesna tkiva, uz preferencijalnu pohranu u moždane strukture.

Poluvrijeme distribucije iznosi približno 0,5 – 1 sat. Volumen distribucije iznosi 3 l/kg. Vezivanje za proteine u plazmi iznosi 82 – 86%.

Zbog njegove lipofilnosti, za klonazepam se pretpostavlja da prolazi posteljličnu barijeru, a otkriven je u majčinu mlijeku.

Biotransformacija

Biotransformacija klonazepama se odvija primarno u jetri te uključuje hidroksilaciju, redukciju nitro skupine u amino skupinu i acilaciju amino skupine. Redukcijom 7-nitro skupine u jetri stvara se 7-amino-klonazepam koji se N-acetilacijom pretvara u 7-acetamido-klonazepam. Također dolazi do hidroksilacije na položaju C-3 u 3-hidroksi-7-amino spojeve i 3-hidroksi-7-acetamido spojeve u tragovima. Ti metaboliti zatim mogu tvoriti glukuronidne ili sulfatne konjugate. U redukciju nitro skupina klonazepama uključen je izoenzim 3A4 jetrenog citokroma P450. Spojevi s nitro skupinom su farmakološki aktivni, dok spojevi s amino skupinom nisu.

Eliminacija

Srednja vrijednost poluvremena eliminacije iznosi 30 – 40 sati i ne ovisi o dozi. Klirens doseže gotovo 55 ml/min neovisno o spolu, ali su se vrijednosti normalizirane za tjelesnu težinu smanjivale s njezinim porastom.

Tijekom 4 do 10 dana mokraćom se izluči 50 do 70% ukupne radioaktivnosti radiološki označene peroralne doze klonazepama, gotovo isključivo u obliku slobodnih ili konjugiranih metabolita, a stolicom 10 do 30%. Manje od 2% količine pojavljuje se u urinu kao neizmijenjeni klonazepam.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje bubrežne funkcije

Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na farmakokinetiku klonazepama. Na temelju kinetičkih kriterija nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

Oštećenje jetrene funkcije

Vezivanje klonazepama za proteine u plazmi značajno se razlikuje u bolesnika s cirozom i zdravih ispitanika (udio slobodnog klonazepama $17,1 \pm 1,0\%$ naspram $13,9 \pm 0,2\%$). Iako se utjecaj oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku klonazepama nije dodatno ispitivao, iskustvo s drugim srodnim nitrobenzodiazepinom (nitrazepamom) ukazuje na moguće smanjenje klirensa nevezanog klonazepama u bolesnika s cirozom jetre.

Starije osobe

Nije utvrđena farmakokinetika klonazepama u starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Sveukupno je kinetika eliminacije u djece slična onoj u odraslih. Nakon primjene terapijskih doza u djece ($0,03 - 0,11$ mg/kg) serumske su se koncentracije kretale u istom rasponu ($13 - 72$ ng/ml) kao i učinkovite koncentracije u odraslih.

U novorođenčadi su doze od $0,10$ mg/kg dovele do koncentracija od $28 - 117$ ng/ml na kraju kratke infuzije, a te su se vrijednosti nakon 30 minuta spustile na $18 - 60$ ng/ml i podnosile bez značajnijih nuspojava.

Vrijednosti klirensa u novorođenčadi ovise o postnatalnoj dobi. Poluvijek eliminacije u novorođenčadi iste je veličine kao u odraslih.

U djece su zabilježene vrijednosti klirensa od $0,42 \pm 0,32$ ml/min/kg (dob: 2-18 godina) odnosno $0,88 \pm 0,4$ ml/min/kg (dob: 7-12 godina), koje su se smanjivale s porastom tjelesne težine. Ketogena dijeta u djece ne utječe na koncentracije klonazepama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Prema rezultatima nekliničkih ispitivanja ne može se isključiti da klonazepam može izazivati kongenitalne malformacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Rivotril 0,5 mg tablete:

Laktoza hidrat;

Kukuruzni škrob;

Škrob, prethodno geliran (krumpirov);

Talk;

Magnezijev stearat;

Željezov oksid, crveni (E172);

Željezov oksid, žuti (E172).

Rivotril 2 mg tablete:

Laktoza, bezvodna;

Škrob, prethodno geliran;

Celuloza mikrokristalična;

Magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Rivotril 0,5 mg tablete: 5 godina

Rivotril 2 mg tablete: 5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom spremniku i vanjskom pakiranju, radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Rivotril 0,5 mg tablete: 50 tableta u staklenoj boci jantarne boje s plastičnim (PE) zatvaračem.

Rivotril 2 mg tablete: 30 tableta u staklenoj boci jantarne boje s plastičnim (PE) zatvaračem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Rivotril 0,5 mg: HR-H-208455414

Rivotril 2 mg: HR-H-410362498

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 28. lipnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Lipanj 2022.