



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Rivotril® 0,5 mg
Tabletten
Rivotril® 2 mg
Tabletten
Rivotril® 2,5 mg/ml
Tropfen zum Einnehmen, Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rivotril 0,5 mg:
1 Tablette enthält 0,5 mg Clonazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält Lactose.

Rivotril 2 mg:
1 Tablette enthält 2 mg Clonazepam.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: enthält Lactose.

Rivotril 2,5 mg/ml:
1 ml Lösung enthält 2,5 mg Clonazepam
(25 Tropfen = 1 ml; 1 Tropfen = 0,1 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Rivotril 0,5 mg:
Tablette.

Blass-orange, runde, biplanare Tablette mit Bruchrille auf der einen und der Prägung „ROCHE 0,5“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Rivotril 2 mg:
Tablette.

Weiß bis schwach gelbliche, runde, biplanare Tablette mit Kreuzbruchrille auf der einen und der Prägung „ROCHE 2“ auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in zwei oder vier gleiche Dosen geteilt werden.

Rivotril 2,5 mg/ml
Tropfen zum Einnehmen, Lösung.
Klare, blaue Lösung mit Pfirsichgeruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie bei Kindern und Säuglingen, insbesondere typischen und atypischen Petit-mal-Epilepsien, primär oder sekundär generalisierten tonisch-klonischen Krisen.

Zur Behandlung von Epilepsien – besonders fokalen Anfällen – bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Initialtherapie

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen wird die Behandlung mit niedrigen täglichen Dosen begonnen, z. B.:

Säuglinge:
zweimal täglich 1 Tropfen,

Kleinkinder:
dreimal täglich 2 Tropfen,

Tagesdosen in der Erhaltungstherapie				
	Dosis in mg	Tabletten zu 0,5 mg	Tabletten zu 2 mg	Tropfen (1 ml = 25 Tr.) 1 Tr. = 0,1 mg
Säuglinge	0,5 bis 1	–	–	5 bis 10
Kleinkinder	1,5 bis 3	3 bis 6	–	15 bis 30
Kinder im Schulalter	3 bis 6	6 bis 12	1½ bis 3	30 bis 60
Erwachsene	4 bis 8	8 bis 16	2 bis 4	–

Kinder im Schulalter:

zweimal täglich 1/2 Tablette zu 0,5 mg,

Erwachsene:

zweimal täglich 1 Tablette zu 0,5 mg.

Anschließend wird die Dosierung im Laufe von 2 bis 4 Behandlungswochen schrittweise bis zur Erreichung der für den Patienten notwendigen täglichen Erhaltungsdosis erhöht.

Erhaltungstherapie

Für die Erhaltungstherapie können – in Abhängigkeit vom Alter – die in der oben stehenden Tabelle aufgeführten Dosierungsrichtlinien gelten.

Die Tagesdosen sind auf 3 bis 4 Einzeldosen über den Tag zu verteilen; sie dürfen, falls erforderlich, überschritten werden.

Die Dosierung von Rivotril muss individuell angepasst werden und ist abhängig vom Alter des Patienten, der klinischen Reaktion und der Verträglichkeit.

Art der Anwendung

Tabletten unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Die Tabletten sind teilbar.

Tropfen mit Flüssigkeit einnehmen.

Wie für alle antiepileptischen Mittel gilt auch für Rivotril, dass die Einnahme nicht plötzlich unterbrochen werden darf, sondern dass die Dosierung schrittweise reduziert werden muss (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- Rivotril darf nicht angewendet werden bei
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
 - bekannter Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit;
 - Myasthenia gravis;
 - Koma;
 - schwerer Ateminsuffizienz;
 - schwerer Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rivotril darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei

- spinalen oder zerebellaren Ataxien;
- akuter Vergiftung mit Alkohol oder Arzneimitteln;
- schweren Leberschäden (z. B. Leberzirrhose).

Clonazepam ist wahrscheinlich nicht porphyrogen; die Belege hierfür sind jedoch widersprüchlich. Bei Patienten mit Porphyrie muss Rivotril deshalb vorsichtig angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung von Alkohol bzw. Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem

Rivotril sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder Arzneimitteln mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem eingenommen werden, da hierdurch die klinischen Wirkungen von Rivotril möglicherweise verstärkt werden und es zu tiefer Sedierung sowie klinisch bedeutsamer respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte

Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte darf Rivotril nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Rivotril darf bei Patienten mit Schlafapnoe, chronischer Ateminsuffizienz, beeinträchtigter Leber- oder Nierenfunktion und bei älteren oder geschwächten Patienten nur unter Vorsicht angewendet werden. In diesen Fällen sollte die Dosis grundsätzlich reduziert werden.

Bei vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) oder der Leber sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentralwirksamen Medikamenten oder Antikonvulsiva (Mittel gegen Krampfleiden) ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch unter 4.5). Die atemdepressive Wirkung kann bei vorbestehender Atemwegsobstruktion oder Hirnschädigung oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer atemdepressiv wirkender Arzneimittel verstärkt in Erscheinung treten. Eine Atemdepression lässt sich in der Regel durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Dosis vermeiden.

Depressionen

Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte sollten unter engmaschiger Überwachung behandelt werden. Unter Umständen kann die depressive Symptomatik verstärkt werden, wenn keine geeignete Behandlung der Grunderkrankung mit Antidepressiva erfolgt (Suizidgefahr).

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit

eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Rivotril nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Wie alle Arzneimittel dieser pharmakotherapeutischen Gruppe kann Rivotril, abhängig von der Dosierung, Anwendung und individuellen Empfindlichkeit des Patienten, das Reaktionsvermögen und damit z. B. die Fähigkeit zum Führen von Fahrzeugen und das Verhalten im Straßenverkehr verändern (siehe Abschnitt 4.7).

Patienten mit Epilepsie dürfen in der Regel kein Fahrzeug führen. Es ist zu berücksichtigen, dass selbst bei angemessener Einstellung auf Rivotril jede Dosiserhöhung oder jede Veränderung des Einnahmezeitpunktes die Reaktionsfähigkeit abhängig von der individuellen Empfindlichkeit des Patienten verändern kann.

Antikonvulsiva wie Rivotril dürfen bei Patienten mit Epilepsie nicht plötzlich abgesetzt werden, da hierdurch ein Status epilepticus ausgelöst werden kann. Falls aus klinischer Sicht eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Rivotril erforderlich wird, muss die Dosis schrittweise reduziert werden. Dabei ist eine Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika angezeigt.

Unerwünschte Wirkungen am Nervensystem und an der Skelettmuskulatur sowie Fatigue, die relativ häufig auftreten und im Allgemeinen vorübergehend sind, verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Insbesondere bei Langzeitbehandlung und bei hoher Dosierung können reversible Störungen wie Dysarthrie, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie) sowie Nystagmus und Sehstörungen (Diplopie) auftreten.

Eine Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie im Rahmen einer Langzeitbehandlung ist möglich (siehe Abschnitt 4.8).

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamenteneinnahme unter Umständen Handlungen ausgeführt werden, an die sich der Patient später nicht erinnern kann. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein.

Das Risiko einer anterograden Amnesie steigt mit der Höhe der Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen
Bei der Anwendung von Benzodiazepinen kann es, insbesondere bei älteren Patienten oder Kindern, zu psychischen sowie sogenannten „paradoxen“ Reaktionen kommen

(siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden.

Medikamentenmissbrauch und Abhängigkeit

Die Anwendung von Benzodiazepinen kann zur Entwicklung von psychischer und physischer Abhängigkeit führen (siehe Abschnitt 4.8). Dies gilt nicht nur für die missbräuchliche Anwendung besonders hoher Dosen, sondern auch bereits für den therapeutischen Dosierungsbereich. Das Risiko einer Abhängigkeit steigt mit der Dosis und der Dauer der Behandlung. Auch bei Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese ist dieses Risiko erhöht.

Wenn sich eine körperliche Abhängigkeit entwickelt hat, treten bei plötzlichem Abbruch der Behandlung Entzugssymptome auf (siehe unten).

Absetzerscheinungen/Entzugssymptome

Insbesondere beim Beenden einer längeren Behandlung kann es zu Entzugssymptomen kommen, vor allem wenn diese in hoher Dosierung erfolgte. Entzugssymptome können sich in Schlafstörungen, vermehrtem Träumen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Angst, extremen Angstzuständen, Spannungszuständen, Erregung, innerer Unruhe, Schwitzen, Zittern, Stimmungswechsel, Verwirrtheit und Reizbarkeit äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Verwirrheitszustände, Depersonalisation, Derealisation, Hyperakusis, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Halluzinationen oder epileptische Anfälle.

Auch bei plötzlicher Reduzierung der Tagesdosis oder beim plötzlichen Beenden einer kürzeren Behandlung kann es vorübergehend zu Absetzerscheinungen (Rebound-Phänomenen) kommen.

Da das Risiko von Entzugs- bzw. Absetzphänomenen nach plötzlichem Beenden der Therapie höher ist, sollte ein plötzliches Absetzen von Rivotril vermieden und die Behandlung, auch wenn diese nur kurzzeitig erfolgt, durch schrittweise Reduktion der Dosis beendet werden. Das Risiko von Entzugssymptomen ist erhöht, wenn Benzodiazepine zusammen mit Tagessedativa angewendet werden (Kreuztoleranz).

Kinder und Jugendliche

Rivotril kann bei Säuglingen und Kleinkindern zu vermehrtem Speichelfluss und zu Bronchialhypersekretion führen, weshalb auf die Freihaltung der Atemwege geachtet werden muss.

Lactoseintoleranz

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Rivotril 0,5 mg und 2 mg, Tabletten, nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Mitteln angewendet werden. Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels soll das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sorgfältig überwacht werden, da Nebenwirkungen, wie z. B. Sedation und Apathie, häufiger auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete Leberenzyminduktoren wie Barbiturate, Hydantoine und die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproat können den Abbau von Clonazepam beschleunigen und dadurch eine höhere Clearance sowie niedrigere Plasmaspiegel von Clonazepam verursachen.

Clonazepam kann die Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Primidon verändern (im Allgemeinen werden diese erhöht). Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder mit Primidon sollten die Plasmaspiegel dieser Wirkstoffe deshalb kontrolliert werden.

Clonazepam selbst bewirkt keine Induktion seiner metabolisierenden Enzyme.

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin und Fluoxetin haben bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clonazepam.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die Kombination von Clonazepam mit Valproinsäure kann gelegentlich zu der Ausbildung eines Petit-mal-Status führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Rivotril mit Arzneimitteln mit zentraldämpfender Wirkung sowie mit Alkohol kann es zu vertiefter Sedierung sowie zu verstärkter Wirkung auf die Atmung und das Herz-Kreislauf-System kommen.

Patienten, die mit Rivotril behandelt werden, sollten Alkohol meiden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

Bei der Kombinationstherapie mit zentralwirksamen Medikamenten muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Rivotril darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Aufgrund der Daten präklinischer Studien kann nicht ausgeschlossen werden, dass Clonazepam kongenitale Missbildungen hervorrufen kann. Epidemiologische Auswertungen zeigen, dass Antikonvulsiva teratogen wirken. Es ist jedoch anhand der publizierten epidemiologischen Studienberichte schwierig zu beurteilen, welches Arzneimittel oder welche Arzneimittelkombina-



tionen für Fehlbildungen bei Neugeborenen verantwortlich sind. Ebenso besteht die Möglichkeit, dass bei der Entstehung von Geburtsfehlern andere Einflussfaktoren, wie z. B. genetische Faktoren oder die Epilepsie selbst, eine größere Rolle als die Arzneimitteltherapie spielen. Unter diesen Umständen darf das Arzneimittel Schwangeren nur gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen das Risiko für den Fetus überwiegt.

Falls Rivotril einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht oder eine Schwangerschaft vermutet.

Falls eine Behandlung mit Rivotril unverzichtbar ist, sollte in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, Rivotril in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet und auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika nach Möglichkeit verzichtet werden.

Es ist zu beachten, dass eine Schwangerschaft an sich eine Verschlimmerung der Epilepsie hervorrufen kann.

Die Rivotril Behandlung sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine eingenommen haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssymptome in der Postpartalphase.

Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Wenn aus zwingenden Gründen Rivotril in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Ungeborene wie unregelmäßiger Herzschlag bzw. auf das Neugeborene wie leichte Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung, Hypotonie und Trinkschwäche (Floppy-Infant-Syndrom) zu erwarten.

Stillzeit

Clonazepam geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollte Rivotril in der Stillzeit nicht angewendet werden. Wenn Rivotril in der Stillzeit zwingend indiziert ist, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Clonazepam das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen erheblich beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Deshalb sollten das Führen von Fahrzeugen, die Bedienung von Maschinen oder sonsti-

ge gefährliche Tätigkeiten ganz, zumindest jedoch während der ersten Tage der Behandlung unterbleiben. Die Entscheidung in jedem Einzelfall trifft der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der individuellen Reaktion und der jeweiligen Dosierung (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Untersuchungen: Selten kann eine Thrombozytopenie auftreten.

Herzkrankungen: Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

Erkrankungen des Nervensystems: Häufig können Somnolenz, verlängerte Reaktionszeit, verminderter Muskeltonus, Schwindel und Ataxie auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Selten wurden Kopfschmerzen berichtet. Sehr selten wurden generalisierte Anfälle beobachtet.

Reversible Störungen wie verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie), Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie) sowie Nystagmus (siehe Abschnitt 4.4). Anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen, die mit unangemessenem Verhalten verbunden sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie (siehe Abschnitt 4.4).

Augenerkrankungen: Reversible Sehstörungen (Diplopie) (siehe Abschnitt 4.4). Häufig Nystagmus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Atemdepression (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit und epigastrische Beschwerden wurden selten berichtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Selten kommt es zu Harninkontinenz.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Selten kommt es zu Urtikaria, Pruritus, Rash, vorübergehendem Haarausfall und Pigmentverschiebung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Häufig kann Muskelschwäche auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Bei Patienten unter Benzodiazepin-Behandlung wurde über Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko ist bei Patienten, die gleichzeitig sedierende Arzneimittel oder Alkohol einnehmen, und bei älteren Menschen erhöht.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Häu-

fig kann Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems: Allergische Reaktionen und sehr seltene Fälle von Anaphylaxie.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Selten kann eine erektile Dysfunktion auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen: Konzentrationsstörungen, Unruhe, Verwirrtheit und Desorientierung.

Bei mit Rivotril behandelten Patienten können Depressionen auftreten, die jedoch auch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen können.

Die folgenden „paradoxen Reaktionen“ wurden beobachtet:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume.

Selten kann ein Verlust der Libido auftreten.

Clonazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Einnahme über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung (siehe Abschnitt 4.4, Medikamentenmissbrauch und Abhängigkeit). Bei Beenden der Therapie mit Clonazepam können Absetzerscheinungen bzw. Entzugssymptome auftreten (siehe Abschnitt 4.4, Absetzerscheinungen/Entzugssymptome).

Kinder und Jugendliche:

Endokrine Erkrankungen: Einzelfälle einer reversiblen, vorzeitigen Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (inkomplette Pubertas praecox).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Vermehrter Speichelfluss und Bronchialhypersekretion bei Säuglingen und Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome:

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Ataxie, Dysarthrie und Nystagmus. Eine Überdosierung von Rivotril nimmt bei alleiniger Einnahme des Arzneimittels nur sehr selten einen letalen Verlauf, sie kann jedoch zu Areflexie, Apnoe, Hypotonie, Kreislauf- und Atemdepression sowie zu Koma führen. Falls Koma auftritt, dauert dieses in der Regel nur wenige Stunden an; es kann aber auch, besonders bei älteren Patienten, ausgedehnter und periodisch sein.

Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen und ist daher bei Patienten mit Atemwegserkrankung schwerwiegend.

Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer zentralwirksamer Substanzen, einschließlich Alkohol.

Therapie:

Die Vitalparameter des Patienten sind zu überwachen und unterstützende Maßnahmen entsprechend dem klinischen Bild des Patienten sind zu ergreifen. Insbesondere kann eine symptomatische Behandlung kardiorespiratorischer und zentralnervöser Wirkungen erforderlich werden.

Nach Einnahme einer Überdosis Rivotril ist eine weitere Resorption durch geeignete Maßnahmen, wie z. B. die Gabe von Aktivkohle, innerhalb der ersten 1–2 Stunden zu verhindern. Bei schläfrigen Patienten, die mit Aktivkohle behandelt werden, ist es unbedingt notwendig, die Atemwege freizuhalten. Im Falle einer Mehrfachintoxikation kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Dies wird jedoch nicht als eine Routinemaßnahme empfohlen.

Warnhinweis:

Die Anwendung des Benzodiazepin-Antagonisten Anexate® (Wirkstoff: Flumazenil) ist **nicht angezeigt** bei Patienten mit Epilepsie, die Benzodiazepine zur Behandlung erhielten. Die Antagonisierung der Benzodiazepin-Wirkung kann bei solchen Patienten zur Auslösung von Konvulsionen führen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika/Benzodiazepin-Derivate, ATC-Code: N03AE01

Clonazepam besitzt wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafanstoßende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die antikonvulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungsqualitäten.

Der Wirkungsmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA (γ -Aminobuttersäure) beteiligt ist. Darüber hinaus zeigen tierexperimentelle Daten eine zusätzliche Wirkung von Clonazepam auf Serotonin. Tierexperimentelle Daten sowie elektroenzephalographische Untersuchungen beim Menschen zeigen, dass Clonazepam rasch verschiedene Arten paroxysmaler Aktivitäten dämpft, einschließlich die Spitze-Wellen-Entladung bei Absencen (Petit mal), die langsame Spitze-Welle, die generalisierte Spitze-Welle, Spitzen mit temporaler und anderer Lokalisation sowie unregelmäßige Spitzen und Wellen.

Generalisierte EEG-Abweichungen werden regelmäßiger als fokale gedämpft. Aufgrund dieser Befunde besitzt Clonazepam Wirksamkeit bei generalisierten und fokalen Epilepsien.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach Einnahme von Rivotril Tabletten wird Clonazepam rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von Clonazepam werden nach 1–4 Stunden erreicht. Die Resorptions-Halbwertszeit beträgt etwa 25 Minuten.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Clonazepam beträgt 90%. Rivotril Tabletten und orale Lösung sind hinsichtlich des Ausmaßes der Clonazepam-Resorption bioäquivalent, die maximale Plasmakonzentration ist jedoch bei den Tabletten etwas niedriger und wird etwas später erreicht als bei der oralen Lösung.

Die Plasmakonzentrationen von Clonazepam im Steady State bei einmal täglicher Dosisaufnahme sind dreimal höher als diejenigen nach einer Einzeldosis. Die vorausbestimmten Akkumulations-Quotienten betragen für die zweimal tägliche Einnahme 5 und für die dreimal tägliche Einnahme 7. Nach mehrfacher Einnahme von 2 mg Clonazepam dreimal täglich betragen die Steady-State-Plasmakonzentrationen vor Einnahme einer Dosis durchschnittlich 55 ng/ml. Es besteht eine lineare Plasmakonzentration-Dosis-Beziehung. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen von Clonazepam liegen im Bereich von 20 bis 70 ng/ml.

Verteilung

Clonazepam verteilt sich rasch in verschiedenen Organen und Geweben, mit bevorzugter Aufnahme in Gehirnstrukturen.

Die Verteilungshalbwertszeit beträgt etwa 0,5–1 Stunde. Das Verteilungsvolumen beträgt 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 82%–86%.

Biotransformation

Clonazepam wird durch Reduktion zu 7-Amino-Clonazepam und N-Acetylierung zu 7-Acetamino-Clonazepam weitgehend abgebaut. Darüber hinaus erfolgt Hydroxylierung an der C-3-Position. Unter Beteiligung von hepatischem Cytochrom P450 3A4 erfolgt Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

50%–70% einer Clonazepam-Dosis werden als Metaboliten über den Urin und 10%–30% werden über die Fäzes ausgeschieden. Die renale Ausscheidung von unverändertem Clonazepam beträgt üblicherweise weniger als 2% der verabreichten Dosis. Die Metaboliten liegen in freier sowie konjugierter Form (als Glucuronide und Sulfate) im Urin vor.

Eliminierung

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt 30–40 Stunden und die Clearance 55 ml/min.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Patienten mit Nierenversagen

Die Pharmakokinetik von Clonazepam bleibt durch eine Nierenerkrankung unbeeinflusst.

Patienten mit Leberversagen

Der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Clonazepam im Alter wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Kanzerogenität

Mit Clonazepam wurden keine 2-Jahres-Kanzerogenitätsstudien durchgeführt. In einer 18-Monatsstudie zur chronischen Toxizität bei Ratten wurden jedoch bis zur höchsten untersuchten Dosis von 300 mg/kg/Tag keine histopathologischen Veränderungen beobachtet.

Mutagenität

In Untersuchungen zur Genotoxizität wurden unter Verwendung bakterieller Systeme mit *in-vitro*- oder Wirts-vermittelter metabolischer Aktivierung keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Clonazepam gefunden.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Untersuchung der Fertilität und des Reproduktionsverhaltens von Ratten zeigten bei Dosierungen von 10 und 100 mg/kg/Tag eine verringerte Schwangerschaftsrate sowie eine verringerte Überlebensrate der Jungtiere.

Teratogenität

Bei Mäusen oder Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Clonazepam in Dosierungen von bis zu 20 bzw. 40 mg/kg/Tag während der Organbildung keine unerwünschten maternalen oder embryo-fetalen Wirkungen beobachtet.

In mehreren Studien mit Ratten wurden nach Verabreichung von Clonazepam-Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag gleichbleibende Missbildungsmuster (Gaumenspalten, offene Augenlider, verschmolzene Sternebrae und Defekte der Gliedmaßen) in niedriger, nicht dosisabhängiger Inzidenz beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Rivotril 0,5 mg, Tabletten:

Maisstärke; Lactose-Monohydrat; Vorverkleisterte Stärke (Kartoffelstärke); Talkum; Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Eisenoxidhydrat (E 172); Eisen(III)-oxid (E 172).

Rivotril 2 mg, Tabletten:

Lactose; Mikrokristalline Cellulose, Maisquellstärke, teilverzuckert; Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Rivotril 2,5 mg/ml, Tropfen zum Einnehmen, Lösung:

Pfirsich-Aroma; Saccharin-Natrium 2 H₂O; Brilliantblau FCF (E 133); Essigsäure 99%; Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Tabletten:

5 Jahre

Tropfen:

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch des Behältnisses: 10-ml-Flasche: 120 Tage



6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Rivotril 0,5 mg

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rivotril 2 mg

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rivotril 2,5 mg/ml

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Rivotril 0,5 mg

Braunglasflasche (Glasart III Ph.Eur.) mit Schraubverschluss aus Polyethylen.

Originalpackung mit 50 Tabletten **N 1**

Originalpackung mit 100 Tabletten **N 2**

Rivotril 2 mg

Braunglasflasche (Glasart III Ph.Eur.) mit Schraubverschluss aus Polyethylen.

Originalpackung mit 50 Tabletten **N 1**

Originalpackung mit 100 Tabletten **N 2**

Rivotril 2,5 mg/ml

Braunglasflasche (Glasart III Ph.Eur.) mit Tropfer und Schraubverschluss aus Polyethylen.

Flasche mit 10 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung **N 1**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Str. 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Telefon 07624/14-0
Telefax 07624/1019

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Rivotril 0,5 mg, Tabletten: 6246267.01.00

Rivotril 2 mg, Tabletten: 6246267.00.00

Rivotril 2,5 mg/ml, Lösung: 6246327.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

– Rivotril 0,5 mg und 2 mg, Tabletten:
14.01.2003

– Rivotril 2,5 mg/ml, Lösung:
21.01.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

– Rivotril 0,5 mg und 2 mg, Tabletten:
14.01.2003

– Rivotril 2,5 mg/ml, Lösung:
21.01.2003

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt