



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rivotril®

1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle steriles Konzentrat enthält 1 mg Clonazepam in 1 ml Injektionslösung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Benzylalkohol und 801,25 mg Propylenglycol in 1 ml Injektionslösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung und Lösungsmittel

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rivotril ist vor allem als Zusatztherapie oder in Fällen von Nichtansprechen auf andere Arzneimittel zur Behandlung der meisten Formen der Epilepsie, insbesondere von Absencen, inklusive atypischen Absencen, Lennox-Gastaut-Syndrom sowie myoklonischen und atonischen Anfällen indiziert.

Bei infantilen Krampfanfällen (inklusive des West-Syndroms) und tonisch-klonischen Anfällen ist Rivotril ausschließlich als Zusatztherapie oder bei Nichtansprechen auf andere Arzneimittel indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

Die Dosis von Rivotril muss individuell, je nach Verträglichkeit und klinischem Ansprechen des Patienten, eingestellt werden.

Vor der Ergänzung einer bestehenden Antikonvulsivum-Therapie mit Rivotril sollte berücksichtigt werden, dass die Anwendung mehrerer Antikonvulsiva zu einer Zunahme der Nebenwirkungen führen kann.

Säuglinge und Kinder:

Langsame (ca. 0,5 bis 1 ml pro Minute) intravenöse Injektion von 1 ml (0,5 mg) der injektionsfertigen Lösung.

Erwachsene:

Langsame (0,5 bis 1 ml pro Minute) intravenöse Injektion von 2 ml (1 mg) der injektionsfertigen Lösung.

Diese Dosis kann, wenn notwendig, wiederholt werden, eventuell als i. v. Infusion. Die maximale Tagesdosis entspricht etwa 13 mg intravenös.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die niedrigste mögliche Dosierung angewendet werden. Besonders während der Zeit der schrittweisen Erhöhung der Dosierung ist hier besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden nicht untersucht, aber auf

der Basis pharmakokinetischer Überlegungen ist bei diesen Patienten keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Clonazepam behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit leichter bis mittelschwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion sollten die niedrigste mögliche Dosis erhalten.

Die Injektion in einen Muskel sollte nur in Ausnahmefällen, oder wenn die Einspritzung in eine Vene nicht möglich ist, vorgenommen werden.

Für die Injektion darf das sterile Konzentrat zu 1 ml mit 1 mg Wirkstoff nur nach Zusatz von 1 Ampulle zu 1 ml Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) verwendet werden. Die Injektionspritze enthält dann eine gebrauchsfertige Injektionslösung von 2 ml mit 1 mg Wirkstoff.

Das sterile Konzentrat erst unmittelbar vor Gebrauch spritzfertig verdünnen.

Es gibt Hinweise darauf, dass Clonazepam von Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) und Infusionsbestecken aus Polyurethan (PUR) und Silikon adsorbiert werden kann. Dies führt dazu, dass die Clonazepam-Konzentration um bis zu 50 % sinkt, vor allem, wenn die vorbereiteten Beutel für 24 Stunden oder länger in einer warmen Umgebung gelagert werden oder wenn lange Schlauchsets oder langsame Infusionsraten angewendet werden. PVC/PUR/Silikonhaltige Beutel und Infusionsbestecke sollten daher bei der Clonazepam-Infusion nach Möglichkeit vermieden werden. Es ist Vorsicht geboten, wenn während einer Infusion von Clonazepam ein Wechsel zwischen PVC/PUR/Silikon- und nicht PVC/PUR/Silikonhaltigen Beuteln und Infusionsbestecken erfolgt.

Eine intraarterielle Injektion muss wegen Nekrosegefahr und deren Folgen mit Sicherheit vermieden werden.

Bei der i. v. Anwendung ist eine Vene mit ausreichend großem Durchmesser zu wählen und die Injektion sehr langsam und unter fortlaufender Kontrolle von EEG, Atmung und Blutdruck auszuführen. Wenn die Injektion schnell oder in eine Vene mit unzureichendem Durchmesser erfolgt, besteht das Risiko einer Thrombophlebitis, aus der sich eine Thrombose entwickeln kann.

Die Injektionsgeschwindigkeit sollte bei Erwachsenen 0,25 bis 0,5 mg (0,5 bis 1 ml der injektionsfertigen Lösung) pro Minute nicht überschreiten (siehe auch Dosierungsanleitung und Abschnitt 4.4).

Wegen der Möglichkeit des Auftretens einer kurz dauernden Beeinträchtigung der Atemwege sollten Maßnahmen für eine assistierte Beatmung vorgesehen werden.

1 ml steriles Konzentrat mit 1 mg Wirkstoff kann zur i. v. Infusion mit Natriumchlorid 0,9 % im Verhältnis von 1 Ampulle auf 85 ml verdünnt werden.

Diese Mischung ist bei Raumtemperatur während 24 Stunden stabil. Zu Inkompatibilitäten bei der i. v. Infusion, siehe Abschnitt 6.2.

4.3 Gegenanzeigen

- Rivotril darf nicht angewendet werden bei
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Clonazepam, Benzylalkohol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
 - bekannter Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit;
 - Koma;
 - schwerer Ateminsuffizienz;
 - schwerer Leberinsuffizienz, da Benzodiazepine eine hepatische Enzephalopathie auslösen können.

Rivotril enthält Benzylalkohol. Da im Zusammenhang mit Benzylalkohol über bleibende neuropsychiatrische Störungen und multiples systemisches Organversagen berichtet wurde, darf Rivotril bei Neugeborenen und insbesondere bei Frühgeborenen nicht angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Im Laufe der Behandlung mit Clonazepam kann es zu einem gewissen Wirkungsverlust kommen.

Leberfunktionsstörungen

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung dürfen nicht mit Clonazepam behandelt werden (siehe unter 4.3 und 4.8). Benzodiazepine können bei schwerer Leberfunktionsstörung ursächlich daran beteiligt sein, dass hepatische Enzephalopathie-Episoden auftreten. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist bei der Verabreichung von Rivotril besondere Vorsicht geboten und sie sollten daher die niedrigste mögliche Dosis erhalten (siehe unter 4.2).

ZNS, Psychose und Depression

Rivotril darf bei Patienten mit spinalen oder zerebellaren Ataxien nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Benzodiazepine werden nicht als Primärbehandlung bei psychotischen Erkrankungen empfohlen.

Patienten mit einer Depression und/oder Suizidversuchen in der Anamnese müssen sehr engmaschig überwacht werden.

Myasthenia gravis

Wie bei jeder Substanz mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem und/oder muskelrelaxierenden Eigenschaften muss auch bei Verabreichung von Rivotril an Patienten mit Myasthenia gravis mit besonderer Vorsicht vorgegangen 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 angewendet werden, da hierdurch die klinischen Wirkungen von Rivotril möglicherweise verstärkt werden und es zu tiefer Sedierung bis hin zum Koma oder Tod, sowie klinisch bedeutsamer respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression kommen kann (siehe unter 4.5 und 4.9).

Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte

Über Missbrauch von Rivotril bei Abhängigkeit von mehreren Suchtmitteln wurde berichtet. Bei Patienten mit Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch in der Vorgeschichte darf Rivotril nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden.

Im Falle einer akuten Intoxikation mit Alkohol oder Drogen sollte Rivotril nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

Psychische und „paradoxe“ Reaktionen

Es ist bekannt, dass es bei der Anwendung von Benzodiazepinen zu sogenannten „paradoxen“ Reaktionen wie Unruhe, Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggression, Angst, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen kommen kann (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen und bei älteren Menschen häufiger auf, als bei Erwachsenen.

Amnesie

Benzodiazepine können anterograde Amnesien verursachen. Das bedeutet, dass (meist einige Stunden) nach Medikamentenanwendung 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 unter 4.8).

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.

Schlafapnoe

Der Einsatz von Benzodiazepinen wird aufgrund der möglichen additiven Wirkung auf die Atemdepression bei Schlafapnoe nicht empfohlen. Schlafapnoe scheint bei Patienten mit Epilepsie häufiger aufzutreten und der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe, dem Auftreten von Absencen und postiktaler Hypoxie muss in Zusammenhang mit einer benzodiazepininduzierten Sedation und Atemdepression gesetzt werden. Daher sollte Rivotril bei Patienten mit Epilepsie und Schlafapnoe nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Erkrankungen der Atemwege

Bei vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung) 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.

Epilepsie

Die Dosierung von Clonazepam muss sorgfältig an die individuellen Bedürfnisse der Patienten, die eine Behandlung mit zentral aktiven Arzneimitteln oder Antikonvulsiva (Antiepileptika) erhalten, angepasst werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Depressionen

Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte sollten engmaschig überwacht 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 Anwendung 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.

Fähigkeit zum Fahren und Führen von Maschinen

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 unter 4.7). Patienten mit Epilepsie dürfen in der Regel kein Fahrzeug führen.

Bei der i. v. Anwendung ist eine Vene mit ausreichend großem Durchmesser zu wählen und die Injektion sehr langsam und unter fortlaufender Kontrolle von EEG, Atmung und Blutdruck auszuführen (siehe Abschnitt 4.2). Bei schneller Injektion oder zu kleinlumigen Venen besteht das Risiko einer Thrombophlebitis mit unter Umständen folgender Thrombose. Darüber hinaus kann insbesondere bei der intravenösen Anwendung von Rivotril eine Atemdepression auftreten.

Insbesondere bei hoher Dosierung können reversible Störungen wie Dysarthrie, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie)

sowie Nystagmus und Sehstörungen (Diplopie) auftreten.

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. Von Missbrauch wurde bei Abhängigen, die gleichzeitig mehrere Drogen nehmen, berichtet. Bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Anamnese sollte Rivotril nur mit extremer Vorsicht angewendet werden.

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 Zittern, Schwitzen, Agitation, Schlafstörungen und Angst, Kopfschmerzen, Diarrhö, Muskelschmerzen, extremen Angstzuständen, Spannungszuständen, Unruhe, Stimmungsschwankungen, Verwirrtheit, Reizbarkeit und epileptischen Anfällen (die mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können) äußern. In schweren Fällen können außerdem folgende Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation, Hyperakusis, Taubheit und Parästhesien in den Extremitäten, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt oder Halluzinationen.

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.

Ältere Patienten

Die pharmakologische Wirkung von Benzodiazepinen scheint bei älteren Patienten bei gleichen Plasma-Benzodiazepin-Konzentrationen stärker zu sein als bei jungen Patienten.

ten, möglicherweise aufgrund einer altersabhängigen Veränderung der Arzneimittel-Rezeptor-Interaktionen, der Post-Rezeptor-Mechanismen und der Organfunktion.

Porphyrie

Clonazepam könnte einen porphyrogenen Effekt haben. Bei Patienten mit Porphyrie muss Rivotril deshalb vorsichtig angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält in der gebrauchsfertigen Verdünnung zu 2 ml 10 Vol.-% Ethanol.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen („Gasping-Syndrom“) bei Neugeborenen und Kleinkindern in Verbindung gebracht.

Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) soll das Arzneimittel aufgrund von Akkumulation nicht länger als eine Woche angewendet werden.

Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

Bei Babys unter 4 Wochen sollte dieses Arzneimittel mit Vorsicht angewendet werden, insbesondere, wenn das Baby gleichzeitig andere Arzneimittel erhält, die Propylenglycol oder Alkohol enthalten.

Die gleichzeitige Anwendung mit einem Substrat der Alkoholdehydrogenase – wie Ethanol – kann schwerwiegende Nebenwirkungen bei Kindern unter 5 Jahren hervorrufen. Für Propylenglycol wurde bei Tieren oder Menschen keine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität gezeigt, es kann aber den Fötus erreichen und wurde in der Milch nachgewiesen. Die Anwendung von Propylenglycol bei schwangeren und stillenden Patientinnen sollte im Einzelfall abgewogen werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist eine medizinische Überwachung erforderlich, da verschiedene unerwünschte Wirkungen, die Propylenglycol zugeschrieben werden, berichtet wurden, z. B. Nierenfunktionsstörung (akute Tubulusnekrose), akutes Nierenversagen und Leberfunktionsstörung.

Dieses Arzneimittel enthält in der gebrauchsfertigen Verdünnung weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Mitteln verabreicht werden. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit diesen anderen Arzneimitteln ist gering.

Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels soll das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung jedoch sorgfältig überwacht werden, da Nebenwirkungen, wie z. B. Sedation und Apathie, häufiger auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes ein-

zeln Mittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen (siehe unter 4.2).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Gleichzeitig angewendete Leberenzyminduktoren wie Barbiturate, Hydantoine und die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Lamotrigin und, in geringerem Ausmaß, Valproat können den Abbau von Clonazepam beschleunigen und dadurch eine höhere Clearance sowie um bis zu 38 % niedrigere Plasmaspiegel von Clonazepam verursachen.

Rivotril kann die Konzentrationen von Phenytoin beeinflussen. Aufgrund der bidirektionalen Natur der Clonazepam-Phenytoin-Interaktionen wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Rivotril, in Abhängigkeit von der Dosis und von individuellen Patientenfaktoren, unveränderte, erhöhte oder erniedrigte Phenytoin-Spiegel festgestellt.

Clonazepam kann die Plasmakonzentrationen von 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 Enzyme, welche am Metabolismus von Rivotril beteiligt sind, wurden bisher nicht eindeutig identifiziert, jedoch gehört CYP3A4 dazu. CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Fluconazol) können den Metabolismus von Rivotril beeinträchtigen und zu übermäßigen Konzentrationen und Wirkungen führen.

Die selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin (schwacher CYP3A4-Induktor) und Fluoxetin (CYP2D6-Inhibitor) und das Antiepileptikum Felbammat (CYP2C19-Inhibitor; CYP3A4-Induktor) haben bei gleichzeitiger Anwendung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clonazepam.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Rivotril mit Arzneimitteln mit zentraldämpfender Wirkung sowie mit Alkohol kann es auch zu vertiefter Sedierung sowie zu kardio-respiratorischer Depression kommen.

Patienten, die mit Rivotril behandelt werden, sollten Alkohol meiden (siehe unter 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 her-

vorrufen kann. Epidemiologische Auswertungen zeigen, dass Antikonvulsiva teratogen wirken. Es ist jedoch anhand der publizierten epidemiologischen Studienberichte schwierig zu beurteilen, welches Arzneimittel oder welche Arzneimittelkombinationen 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. Bei Benzodiazepinen wurde gelegentlich über Entzugssymptome bei Neugeborenen berichtet.

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 sonstige 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 unter 4.5 und 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).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach oraler oder intravenöser Anwendung von Rivotril berichtet:

Untersuchungen: Selten kann eine Thrombozytopenie auftreten.

Herzkrankungen: Herzversagen einschließlich Herzstillstand.

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

Anterograde Amnesie und amnestische Wirkungen, die mit unangemessenem Verhalten verbunden sein können (siehe unter 4.4). Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie (siehe unter 4.4).

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Atemdepression (siehe unter 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 Unterhautgewebes: Selten kommt es zu Urtikaria,

Pruritus, Rash, vorübergehendem Haarausfall und Pigmentverschiebung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Häufig kann Muskelschwäche auftreten (siehe unter 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: Häufig kann Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit) auftreten (siehe unter 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: Emotionale Störungen und Stimmungsschwankungen, 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:

Unruhe, Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggression, Nervosität, Feindseligkeit, Angst, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Wut, Alpträume, abnormale Träume, Halluzinationen, Psychosen, Hyperkinese, unangemessenes Verhalten und andere Verhaltensstörungen.

In solchen Fällen sollte die Behandlung mit diesem Präparat beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen und bei älteren Menschen häufiger auf, als bei Erwachsenen.

Selten können Veränderungen in Bezug auf die Libido auftreten.

Clonazepam besitzt ein primäres Abhängigkeitspotenzial. Bereits bei täglicher Anwendung über wenige Wochen besteht die Gefahr einer Abhängigkeitsentwicklung. Bei Beenden der Therapie mit Clonazepam können Absetzerscheinungen bzw. Entzugssymptome auftreten.

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 unter 4.4).

Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 Anwendung 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. Insbesondere bei Patienten mit supratherapeutischen Plasmakonzentrationen können Anfälle häufiger auftreten (siehe Abschnitt 5.2). Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen verstärkt bestehende respiratorische Störungen und ist daher bei Patienten mit Atemwegserkrankung schwerwiegender.

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.

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

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen werden durch Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an den inhibitorischen Synapsen vermittelt. Bei Vorhandensein von Benzodiazepinen wird die Affinität der GABA-Rezeptoren für den Neurotransmitter durch positive allosterische Modulation erhöht, was zu einer verstärkten Wirkung des freigesetzten GABA auf den postsynaptischen transmembranen Chloridionenfluss führt.

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 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 intramuskulärer Applikation werden maximale Clonazepam-Plasmaspiegel in etwa 3 Stunden erreicht und die absolute Bioverfügbarkeit beträgt 93 %. Nach i. m. Anwendung werden gelegentlich Unregelmäßigkeiten im Resorptionsprofil von Clonazepam beobachtet.

Es besteht eine lineare Plasmakonzentration-Dosis-Beziehung. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen von Clonazepam liegen im Bereich von 20 bis 70 ng/ml. Schwere toxische Auswirkungen, einschließlich einer erhöhten Frequenz von Anfällen, traten bei den meisten Patienten bei Steady-State-Plasmakonzentrationen von über 100 Nanogramm/ml auf.

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 oder schwach aktiven 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 ist von der Dosierung unabhängig. Die Clearance liegt geschlechtsunabhängig bei ca. 55 ml/min, aber die gewichtsnormierten Werte nahmen mit zunehmendem Körpergewicht ab.

Pharmakokinetik in speziellen Populationen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Clonazepam bleibt durch eine Nierenerkrankung unbeeinflusst. Daher ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Plasmaproteinbindung von Clonazepam bei Zirrhosepatienten unterscheidet sich deutlich von der gesunder Probanden (freie Fraktion 17,1 +/- 1,0 % vs. 13,9 +/- 0,2 %). Auch wenn der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam nicht genauer untersucht wurde, weist die Erfahrung mit einem anderen, eng verwandten, Nitrobenzodiazepin (Nitrazepam) darauf hin, dass die Clearance von ungebundenem Clonazepam bei einer Leberzirrhose reduziert sein könnte.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Clonazepam im Alter wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ist die Eliminationskinetik bei Kindern und Jugendlichen mit der von Erwachsenen vergleichbar. Nach Gabe therapeutischer Dosierungen (0,03–0,11 mg/kg) an Kinder und Jugendliche lagen die Serumkonzentrationen im gleichen Bereich (13–72 Nanogramm/ml) wie die wirksamen Konzentrationen bei Erwachsenen.

Bei Neugeborenen führen Dosierungen von 0,10 mg/kg am Ende einer kurzen Infusion zu Konzentrationen zwischen 28–117 Nanogramm/ml. Diese fallen nach 30 Minuten auf 18–60 Nanogramm/ml ab. Die Dosis wurde ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Die Clearancewerte von Neugeborenen sind abhängig vom jeweiligen Alter nach der Geburt. Die Eliminationshalbwertszeit bei Neugeborenen liegt in der gleichen Größenordnung wie die von Erwachsenen.

Bei Kindern wurden Clearancewerte von 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (Alter 2–18 Jahre) und 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (Alter 7–12 Jahre) berichtet. Diese Werte sanken mit zunehmendem Körpergewicht. Eine ketogene Ernährung hat bei Kindern und Jugendlichen keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Clonazepam.

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 Wirtsvermittelter metabolischer Aktivierung keine Hinweise auf ein genoto-

xisches 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

1 Ampulle zu 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 30 mg Benzylalkohol (antimikrobielles Konservierungsmittel) sowie Ethanol 100 %, Propylenglycol und Essigsäure 99 %.

1 Ampulle zu 1 ml Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Eine Mischung von Rivotril mit Bicarbonathaltigen Infusionslösungen ist nicht möglich, da es zu Ausfällungen in der Lösung kommen kann.

Der Wirkstoff Clonazepam kann zum Teil an PVC-, PUR- und Silikon-Material adsorbiert werden. Es wird deshalb empfohlen, für die i. v. Infusion andere Materialien zu verwenden oder beim Gebrauch von PVC-Infusionsbeuteln oder PUR- oder Silikon-Infusionsbestecken die Mischung umgehend und innerhalb von 4 Stunden zu infundieren. Die Infusionszeit darf 8 Stunden nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Die Ablauffrist der gebrauchsfertigen Injektionslösung beträgt 6 Stunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern!

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

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Braunglasampulle mit 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung sowie farblose 1-ml-Ampulle mit 1 ml Lösungsmittel.

Eine Packung Rivotril enthält 5 Ampullenpaare (N1), bestehend aus jeweils einer Ampulle Sterilkonzentrat und einer Lösungsmittelampulle.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald

8. ZULASSUNGSNUMMER

6246327.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21.01.2003
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21.01.2003

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt