

Rivotril®**Roche Pharma (Schweiz) AG****AMZV****Zusammensetzung**

Wirkstoff: Clonazepamum.

Hilfsstoffe

Rivotril Injektionslösung i.v. (oder i.m.), (Doppel-Ampullen)

Injektionslösung: Acidum aceticum, Ethanolum, Conserv.: Alcohol benzylicus 30 mg pro ml, Propylenglycolum.

Diluens: Aqua ad iniectionabilia.

Rivotril Tabletten

Excip. pro compresso cum lactoso.

Rivotril Tropfen zum Einnehmen

Color.: E 133, saccharinum, aromatica, excip. ad solutionem.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Rivotril Injektionslösung i.v. (oder i.m.) (Doppel-Ampullen)

Injektionslösung (1 Ampulle zu 1 ml): 1 mg Clonazepam pro 1 ml

Lösungsmittel (1 Ampulle zu 1 ml): Wasser zu Injektionszwecken

Rivotril Tabletten, 0.5 mg

Hellorange Tabletten mit Bruchrille, 0.5 mg Clonazepam.

Rivotril Tabletten, 2 mg

Weisse Tabletten mit Kreuzbruchrille, 2.0 mg Clonazepam.

Rivotril Tropfen zum Einnehmen

Lösung zum Einnehmen, 2.5 mg Clonazepam/ml (entspr. 25 Tropfen; 1 Tropfen entspr. 0.1 mg Clonazepam).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Mehrheit der klinischen Formen der Epilepsie des Säuglings und des Kindes, insbesondere typische und atypische Absenzen (Lennox-Syndrom), BNS-Krämpfe, primär oder sekundär generalisierte tonisch-klonische Krisen.

Rivotril i.v. oder i.m. ist ein Mittel der Wahl bei allen Formen des Status epilepticus.

Rivotril kann auch bei Epilepsien des Erwachsenen und bei fokalen Anfällen Anwendung finden.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Die Dosierung von Rivotril muss in jedem einzelnen Falle der klinischen Reaktion, der Verträglichkeit und dem Alter des Patienten angepasst werden.

Um eine optimale Dosierungsanpassung zu erzielen, empfiehlt es sich, bei Säuglingen die Tropfen und bei Kindern die Tabletten zu 0.5 mg zu verwenden. Die Bruchrille der 0.5 mg Tabletten erleichtert die Anwendung der niedrigeren Dosierung bei Erwachsenen im Anfangsstadium der Behandlung.

In der Regel wird bei neuen, nicht therapieresistenten Fällen Rivotril niedrigdosiert als Monotherapie verwendet.

Die Wirkung einer einzigen oralen Dosis von Rivotril beginnt innerhalb von 30 bis 60 Minuten und hält bei Kindern für 6-8 Stunden, bei Erwachsenen für 8-12 Stunden an. Die Wirkung einer i.v. Dosis setzt sofort ein und hält für 2-3 Stunden an.

Orale Behandlung

Zur Vermeidung von Nebenwirkungen bei Behandlungsbeginn ist es von besonderer Wichtigkeit, die tägliche Dosis schrittweise bis zur Erreichung der für den Patienten notwendigen Erhaltungsdosis zu erhöhen.

Säuglinge und Kinder bis zu 10 Jahren (oder 30 kg Körpergewicht)

Die Initialdosis liegt bei 0.01-0.03 mg pro kg Körpergewicht/Tag, verteilt auf 2-3 Dosen pro Tag. Diese Dosierung kann jeden dritten Tag um nicht mehr als 0.25-0.5 mg erhöht werden bis entweder eine tägliche Erhaltungsdosis von 0.05 bis 0.1 mg/kg Körpergewicht pro Tag erreicht ist, oder bis die Anfälle unter Kontrolle sind oder bis unerwünschte Wirkungen eine weitere Erhöhung ausschliessen.

Die maximale Dosis sollte bei Kindern 0.2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag nicht überschreiten.

Wenn Rivotril als Tropfen verschrieben wird, sollten sie mit einem Löffel verabreicht und können mit Wasser, Tee, oder Fruchtsäften gemischt werden.

Kinder über 10 Jahren (oder über 30 kg)

Basierend auf den etablierten Dosierungen für Kinder bis zu 10 Jahren (s. oben) und für Erwachsene (s. unten) ist die empfohlene Initialdosis 1 bis 1.5 mg pro Tag, verteilt auf 3 Dosierungen. Die Dosierung kann jeden dritten Tag um 0.25-0.5 mg erhöht werden bis die individuelle Erhaltungsdosis von 3-6 mg/Tag erreicht ist.

Erwachsene

Die Initialdosis sollte 1.5 mg/Tag, verteilt auf 3 Dosen nicht überschreiten. Diese Dosierung kann um 0.5 mg an jedem dritten Tag erhöht werden, bis die Anfälle entweder adäquat kontrolliert sind oder unerwünschte Wirkungen eine Erhöhung verbieten. Die Erhaltungsdosis muss individuell für jeden Patienten, abhängig von der klinischen Reaktion, angepasst werden. Generell reicht eine Erhaltungsdosis von 4-8 mg pro Tag aus. Die maximale therapeutische Dosis beträgt beim Erwachsenen 20 mg/Tag und sollte nicht überschritten werden.

Die tägliche Initialdosierung sollte auf drei gleiche Einzelgaben verteilt werden. Wo mehrere ungleiche Einnahmen erforderlich sind, sollte die höchste Dosis am Abend eingenommen werden. Die tägliche Erhaltungsdosis sollte am besten im Laufe von 1 bis 3 Behandlungswochen erreicht werden. Nach Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Tagesdosis in einer Einzelgabe am Abend eingenommen werden.

Bevor Rivotril zu einer bestehenden Epilepsie-Therapie zusätzlich angewendet wird sollte berücksichtigt werden, dass dadurch vermehrt unerwünschte Wirkungen auftreten können.

Parenterale Behandlung

Spezielle Dosierungsanweisungen

Der Wirkstoff Clonazepam kann zum Teil an Infusionsbeutel aus Plastik und Infusionssets aus PVC adsorbiert werden, was zu einer Reduktion der Clonazepam-Konzentration von bis zu 50% führen kann. Dies kann insbesondere vorkommen, wenn vorbereitete Beutel für 24 Stunden oder länger in einer warmen Umgebung gelagert werden oder wenn lange Schlauchsysteme oder langsame Infusionsgeschwindigkeiten verwendet werden. Bei Infusion von Clonazepam sollte Vorsicht angewendet werden, wenn zwischen PVC-haltigen und nicht PVC-haltigen Beuteln und Infusionssets gewechselt wird.

Es wird empfohlen, PVC haltige Beutel und Infusionssets bei der Infusion von Clonazepam zu vermeiden und stattdessen entweder Glasbehälter zu verwenden oder beim Gebrauch von PVC-Infusionsbeuteln die Mischung umgehend mit einer Geschwindigkeit von ≥ 60 ml/Stunde innerhalb von 4 Stunden zu infundieren. Die Infusionszeit sollte 8 Stunden nicht übersteigen.

Die Lösung mit 1 mg Wirkstoff darf nur nach Zusatz von 1 ml Verdünnungsmittel verwendet werden um lokale Irritationen der Venen zu verhindern. Die Injektionslösung erst unmittelbar vor Gebrauch zubereiten. Die intravenöse Applikation sollte sehr langsam und unter ständigem Monitoring des EEG, der Atmung und des Blutdrucks erfolgen.

Intravenöse Injektion/Infusion zur Behandlung des Status epilepticus

Säuglinge und Kinder: langsame intravenöse Injektion einer halben Ampulle (0.5 mg) oder als i.v. Infusion.

Erwachsene: langsame intravenöse Injektion 1 Ampulle (1 mg) oder als i.v. Infusion.

Diese Dosis kann, wenn notwendig, wiederholt werden, eventuell als i.v. Infusion. 1-4 mg genügen normalerweise zur Behebung des Status. Beim Erwachsenen darf die Injektionsrate 0.25-0.5 mg/min (0.5-1.0 ml der verdünnten Lösung/min) und die maximale Gesamtdosis von 10 mg nicht überschreiten.

Mischungen sind bei Raumtemperatur während 24 Stunden stabil.

Zur Verdünnung darf kein Natrium Bikarbonat verwendet werden, da Niederschläge entstehen (s. «Sonstige Hinweise, Inkompatibilitäten»).

Intramuskuläre Injektion

Die intramuskuläre Verabreichung sollte nur in Ausnahmefällen, oder wenn die i.v. Gabe nicht möglich ist, verwendet werden (nach i.m. Verabreichung ist t_{max} = ca. 3 Stunden).

Spezielle Dosierungsanweisungen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Aufdosierung besonders vorsichtig erfolgen.

Niereninsuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nicht untersucht; basierend auf pharmakokinetischen Kriterien ist bei diesen Patienten jedoch keine Dosierungsanpassung erforderlich (siehe auch «Kinetik spezieller Patientengruppen»).

Leberinsuffizienz

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clonazepam bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht untersucht. Zum Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam liegen keine Daten vor (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen antiepileptischen Mitteln verabreicht werden. In diesem Falle muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen.

Wie für alle antiepileptischen Mittel gilt auch für Rivotril, dass seine Verabreichung nicht plötzlich unterbrochen werden darf, sondern dass die Dosierung schrittweise abgebaut werden muss (siehe auch unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Unerwünschte Wirkungen»).

Rivotril Tabletten 0.5 mg können zur Erleichterung der Dosierung halbiert werden. Rivotril Tabletten 2 mg können zur Erleichterung der Dosierung halbiert oder geviertelt werden.

Korrekte Art der Einnahme

Die Tropfen werden mit einem Löffel - gemischt mit Wasser, Tee oder Fruchtsaft - eingenommen.

Kontraindikationen

Rivotril darf nicht angewendet werden bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Benzodiazepinen oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung, oder mit ernstesten Atembeschwerden oder schwerer Leberinsuffizienz oder bei Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit und bei Myasthenia gravis.

Rivotril Ampullen enthalten Benzylalkohol als Konservierungsmittel. Da Berichte über permanente neuropsychische Störungen und Störungen multipler Organsysteme in Verbindung mit Benzylalkohol vorliegen, dürfen Rivotril Ampullen bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen nicht angewendet werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Warnung: Rivotril Ampullen dürfen wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, angewendet werden. Benzylalkohol kann bei Kindern bis zu 3 Jahren toxische und allergische Reaktionen hervorrufen.

Rivotril darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei spinalen oder cerebellaren Ataxien, bei akuter Vergiftung mit Alkohol, anderen Antiepileptika, Schlaf- und Schmerzmitteln sowie Neuroleptika, Antidepressiva und Lithium, bei schweren Leberschäden (z.B. Leberzirrhose) und bei Schlafapnoe.

Gleichzeitige Einnahme von Alkohol/ZNS-dämpfenden Substanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Rivotril mit Alkohol und/oder mit ZNS-dämpfenden Substanzen soll vermieden werden. Eine solche gleichzeitige Anwendung verstärkt potenziell die klinische Wirkung von Rivotril, möglicherweise einschliesslich schwerer Sedierung oder klinisch relevanter, respiratorischer und/oder kardio-vaskulärer Depression (siehe auch «Interaktionen»).

Rivotril darf bei Patienten mit bekanntem Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch nur mit äusserster Vorsicht angewendet werden.

Warnhinweise zur Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern siehe unter «Unerwünschte Wirkungen».

In höherem Lebensalter, bei vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z.B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), bei Vorliegen einer Leber- oder Nierenerkrankung sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Antikonvulsiva ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch «Interaktionen»).

Antikonvulsiva, auch Rivotril sollten nicht abrupt abgesetzt werden, da dies bei epileptischen Patienten einen Status epilepticus auslösen kann. Falls eine Reduktion der Dosis oder ein Abbruch der Behandlung notwendig wird, sollte dies graduell erfolgen.

Bei der i.v. Gabe ist eine Vene mit ausreichend grossem Kaliber zu wählen und die Injektion muss sehr langsam und unter fortlaufender Kontrolle von Atmung und Blutdruck erfolgen (siehe auch «Hinweise für die Handhabung»). 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 «Dosierung/Anwendung»). Bei schneller Applikation oder zu kleinlumigen Venen steigt das Risiko einer Thrombophlebitis, die wiederum zu einer Thrombose führen kann.

Patienten mit einer depressiven oder suizidalen Vorgeschichte sollten unter strenger Beaufsichtigung stehen.

Vorsicht: Rivotril Tropfen nie direkt in den Mund eintropfen. Nach jedem Öffnen der Flasche kontrollieren, dass der Tropfer fest im Flaschenhals sitzt.

Laktoseintoleranz

Patienten mit seltenen erblichen Problemen einer Galactoseunverträglichkeit (Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption) sollen die Tabletten nicht nehmen.

Porphyrrie

Bei Patienten mit Porphyrrie muss Rivotril mit grösster Vorsicht angewendet werden, da der Wirkstoff eine auslösende Wirkung haben kann.

Interaktionen

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln verabreicht werden. Beim Zusatz eines weiteren Arzneimittels zum bestehenden Dosisregime eines Patienten sollte die klinische Reaktion sehr sorgfältig evaluiert werden, weil unerwünschte Wirkungen wie Sedierung und Apathie eher auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen.

Pharmakokinetische Interaktionen

Die Antiepileptika Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Valproat können bei einer Kombinationsbehandlung die Clearance von Clonazepam erhöhen und seine Plasmakonzentrationen erniedrigen.

Clonazepam selbst induziert nicht die Enzyme, die für seine eigene Metabolisierung verantwortlich sind.

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

Pharmakodynamische Interaktionen

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

Gesteigerte Wirkungen auf die Vigilanz, Atmung und Hämodynamik sind möglich, wenn Rivotril zusammen mit ZNS-dämpfenden Substanzen einschliesslich Alkohol angewendet wird.

Alkohol soll bei Patienten, welche Rivotril erhalten, vermieden werden (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Hinweise zu weiteren ZNS-dämpfenden Substanzen einschliesslich Alkohol finden sich auch unter der Rubrik «Überdosierung».

Bei Kombinationstherapien mit ZNS-wirksamen Arzneimitteln muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Clonazepam durchdringt die Plazentarschranke.

Tierstudien haben unerwünschte Effekte auf den Fetus gezeigt (siehe «Präklinische Daten») und es existieren keine kontrollierten Humanstudien. Unter diesen Umständen sollte das Arzneimittel während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

und beim Neugeborenen Hypothermie, verminderter Muskeltonus (floppy-infant-syndrome), leichte Atemdepression und Trinkschwäche hervorrufen. Es ist zu beachten, dass sowohl die Schwangerschaft als solche und auch ein abruptes Absetzen der Behandlung zur Verschlechterung einer Epilepsie (eines Anfallsleidens) führen kann.

Stillzeit

In der Stillzeit sollte Rivotril nicht angewendet werden, da es in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation sollte abgestillt werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Rivotril hat einen ausgeprägten Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

Auch bei bestimmungsgemäsem 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. Von daher 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.

Unerwünschte Wirkungen

Post Marketing Daten

Berichte über die folgenden unerwünschten Wirkungen, welche auf umfangreichen Postmarketing-Daten beruhen, liegen vor:

Blut und Lymphsystem

Abfall der Blutplättchen (Thrombocytopenie).

Immunsystem

Allergische Reaktionen, in sehr seltenen Fällen anaphylaktischer Schock.

Endokrine Störungen

Einzelfälle einer rückbildungsfähigen vorzeitigen Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale bei Kindern (inkomplette Pubertas praecox).

Psychiatrische Störungen

Konzentrationsstörungen, Unruhe, Konfusion und Desorientierung wurden beobachtet.

Depressionen können bei der Behandlung mit Rivotril auftreten, sie können aber auch mit der zu Grunde liegenden Krankheit assoziiert sein.

Die folgenden paradoxen Reaktionen wurden beobachtet: Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe, Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume.

In seltenen Fällen Abnahme des geschlechtlichen Bedürfnisses (Libidoverlust) und Impotenz.

Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden.

Abhängigkeit

Die Behandlung mit Benzodiazepinen wie Clonazepam kann zu psychischer und physischer Abhängigkeit führen. Das Risiko ist stärker ausgeprägt bei hohen Dosen, langer Behandlungsdauer und insbesondere bei vorbelasteten Patienten mit Alkoholismus, Drogenabhängigkeit, auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen oder anderen schweren seelischen Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Im Falle einer physischen Abhängigkeit ist eine abrupte Beendigung der Behandlung von Entzugserscheinungen begleitet.

Während einer Langzeitbehandlung können sich Entzugserscheinungen nach längerer Anwendung entwickeln, vor allem bei hohen Dosierungen oder bei raschem Abbau der Tagesdosen oder abruptem Absetzen des Arzneimittels. Die Symptomatik kann sich in Unruhe, Schlafstörungen und Angst, extremen Angstzuständen, Anspannung, Ruhelosigkeit, Konfusion, und Irritabilität äussern, die im Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Krankheit stehen. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisation, Depersonalisation oder Halluzinationen. Da das Risiko der Entzugssymptome nach einem abrupten Absetzen der Behandlung am grössten ist, sollte plötzliches Absetzen vermieden und die Behandlung - auch nach kurzzeitiger Anwendung - mit ausschleichenden Tagesdosen beendet werden.

Nervensystem

Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Muskelschwäche, Schwindelgefühl, Benommenheit, Ataxie und verlängerte Reaktionszeit. Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden.

Insbesondere bei Langzeitbehandlung und bei hoher Dosierung können reversible Störungen wie Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie), Sehstörungen (Doppeltsehen, Nystagmus) und verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie) auftreten.

Eine Zunahme der Anfallshäufigkeit bei bestimmten Formen der Epilepsie im Rahmen einer Langzeitbehandlung ist möglich.

In therapeutischen Dosen können Benzodiazepine anterograde Amnesie verursachen, wobei das Risiko mit höheren Dosen ansteigt. Amnesie-Effekte können in Verbindung mit ungewöhnlichem Benehmen auftreten.

Augen

Diplopie kann bei Langzeitbehandlung oder hoher Dosierung auftreten. Diese Erscheinung ist reversibel.

Herz

Herzversagen einschliesslich Herzstillstand.

Atmungsorgane

Besonders bei intravenöser Gabe von Clonazepam ist eine Atemdepression möglich. Die atemdepressive Wirkung kann bei Atemwegobstruktion und bei vorbestehenden Hirnschädigungen verstärkt in Erscheinung treten, oder wenn andere atemdepressiv wirkende Arzneimittel mitverabreicht wurden. Sie lässt sich in der Regel durch sorgfältige und individuelle Einstellung der Dosis vermeiden.

Angioödem, Kehlkopfödem oder Brustschmerzen.

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

Gastrointestinale Störungen

Übelkeit, epigastrischen Beschwerden.

Haut

Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, vorübergehendem Haarausfall, Pigmentverschiebungen.

Muskelskelettsystem

Muskelhypotonie, Muskelschwäche. Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden.

Nieren und Harnwege

In seltenen Fällen Harninkontinenz.

Reproduktionssystem

In seltenen Fällen erektile Dysfunktion.

Allgemeine Störungen

Entzugserscheinungen siehe «Psychiatrische Störungen» und «Nervensystem».

Bei schneller Injektion oder zu kleinflumigen Venen besteht das Risiko einer Thrombophlebitis mit unter Umständen folgender Thrombose.

Bei Patienten, die Benzodiazepine einnehmen, wurden vermehrt Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko ist bei gleichzeitiger Einnahme von Sedativa (einschliesslich alkoholischer Getränke) sowie bei älteren Patienten erhöht.

Reaktionen an der Applikationsstelle

Überempfindlichkeitsreaktionen können durch Benzylalkohol auftreten (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Untersuchungen

In seltenen Fällen Abnahme der Thrombozyten.

Symptome

Benzodiazepine verursachen häufig Benommenheit, Bewegungs- und Gangunsicherheit (Ataxie), verlangsamtes oder undeutliches Sprechen (Dysarthrie) und Nystagmus. Eine Überdosis von Rivotril ist selten lebensgefährlich, wenn das Arzneimittel alleine eingenommen wurde, kann aber zu Areflexie, Apnoe, Hypotension, kardio-respiratorischer Depression und zum Koma führen. Sofern ein Koma eintritt, dauert dieses meist wenige Stunden, es kann jedoch auch, insbesondere bei älteren Patienten, verlängert und zyklisch verlaufen. Die atemdepressive Wirkung kann bei Patienten mit einer Erkrankung der Atemorgane verstärkt sein.

Benzodiazepine verstärken die Wirkungen anderer Mittel mit depressiven Wirkungen auf das zentrale Nervensystem einschliesslich Alkohol.

Behandlung

Die Vitalfunktionen des Patienten überwachen und die je nach klinischem Zustand des Patienten angezeigten unterstützenden Massnahmen einleiten. Bei den Patienten kann insbesondere eine symptomatische Behandlung von kardiorespiratorischen oder zentralnervösen Wirkungen erforderlich sein.

Eine weitere Resorption sollte mit geeigneten Methoden verhindert werden, z.B. durch Behandlung mit Aktivkohle innerhalb von 1-2 Stunden. Bei benommenen Patienten ist unbedingt ein Atemwegsschutz erforderlich, falls Aktivkohle verwendet wird. Im Falle einer gemischten Einnahme und nur innerhalb der ersten Stunde nach Ingestion kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden, allerdings nicht als Routinemassnahme.

Bei einer schweren Reduktion der biologischen Funktionen des ZNS kann die Anwendung des Benzodiazepin-antagonisten Flumazenil (Anexate®) in Betracht kommen. Dieser sollte nur unter engmaschiger Überwachung verabreicht werden. Wegen seiner kurzen Halbwertszeit (etwa 1 Stunde) ist bei Patienten, die Flumazenil erhalten haben, nach Abklingen seiner Wirkungen eine weitere Überwachung erforderlich. Flumazenil darf nicht bei Patienten gegeben werden, die Arzneimittel erhalten, welche die Krampfschwelle senken (z.B. trizyklische Antidepressiva). Weitere Informationen zur korrekten Anwendung dieses Arzneimittels entnehmen Sie bitte der Fachinformation für Flumazenil (Anexate®).

Warnhinweis

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

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N03AE01

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Clonazepam hat beim Tier ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaften. Experimente am Tier und elektroenzephalographische Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass Clonazepam eine direkte Hemmung des kortikalen oder subkortikalen epileptogenen Herdes bewirkt und die Generalisierung der Krampfaktivität verhindert. Rivotril beeinflusst deshalb die Herdepilepsien und die primär generalisierten Anfälle günstig. Clonazepam potenziert die prä- und die postsynaptische inhibitorische Wirkung von γ -Aminobuttersäure im ZNS. Überschüssige Erregungsvorgänge werden dadurch über negative Rückkopplungen abgedämpft, ohne dass andere physiologische neuronale Aktivitäten erheblich gestört werden.

Clonazepam besitzt wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafantossende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften.

Klinische Wirksamkeit

Für folgende Formen der Epilepsie liegen klinische Studien vor:

Petit Mal: >400 Patienten, u.a. Kinder, u.a. eine Doppelblind-Studie.

Lennox (-Gastau) Syndrom: >400 Patienten, u.a. eine Doppelblind-Studie.

Myoklonische Anfälle: ca. 100 Patienten, u.a. eine Doppelblind-Crossover Studie vs. Placebo, mehrere unkontrollierte Studien.

Atonische Epilepsie (Drop Syndrome): eine einzelblinde und mehrere offene Studien.

West-Syndrom (Infantile Spasmen): >200 Beobachtungen, Kinder.

Status Epilepticus (mit unterschiedlichen Arten der Anfälle): ca. 600 Beobachtungen.

Diese Studien belegen die Anwendung von Clonazepam bei diversen Formen der Epilepsie, wie sie unter «Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten» aufgeführt sind.

Pharmakokinetik

Absorption

Der Wirkstoff Clonazepam wird nach oraler Verabreichung der Tabletten rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die höchsten Wirkstoffkonzentrationen im Blut werden in den meisten Fällen innert 1-4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Absorptionshalbwertszeit beträgt etwa 25 Minuten. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei 90% nach oraler Anwendung. Rivotril Tabletten sind bioäquivalent der Lösung zum Einnehmen im Hinblick auf den Grad der Clonazepam-Absorption, die Absorptionsrate für die Tabletten ist jedoch etwas geringer.

Die Steady-State-Plasmakonzentrationen von Clonazepam bei einmal täglicher Einnahme sind dreifach höher als nach einer einmaligen oralen Dosis; die voraussichtlichen Akkumulationsquotienten bei zweimal täglich und dreimal täglicher Einnahme betragen 5 beziehungsweise 7. Nach wiederholter Einnahme von dreimal täglich 2 mg lagen die täglichen Steady-State-Plasmakonzentrationen von Clonazepam vor der nächsten Einnahme im Durchschnitt bei 55 ng/ml. Das Verhältnis der Plasmakonzentration zur Dosis von Clonazepam ist linear. Die antikonvulsiv wirksamen Plasmakonzentrationen von Clonazepam liegen im Zielbereich von 20 bis 70 ng/ml.

Nach i.m. Applikation liegt t_{max} bei ungefähr 3 Stunden und die absolute Bioverfügbarkeit bei 93%.

Gelegentlich werden nach i.m. Applikation Unregelmässigkeiten in den Absorptionsprofilen von Clonazepam beobachtet.

Distribution

Clonazepam verteilt sich sehr schnell in verschiedene Organe und Körpergewebe und wird bevorzugt in Gehirnstrukturen aufgenommen.

Die Distributionshalbwertszeit beträgt etwa 0.5-1 Stunde. Das durchschnittliche Verteilungsvolumen von Clonazepam liegt bei 3 l/kg. Die Plasmaproteinbindung beträgt 82-86%.

Nach einmaliger oraler Einnahme von 2 mg Rivotril tritt die Wirkung innerhalb 30-60 Minuten ein und dauert beim Kind 6-8 Stunden, beim Erwachsenen 8-12 Stunden. Nach i.v. Verabreichung wird eine sofortige Wirkung erzielt, die 2-3 Stunden anhält.

Metabolismus

Clonazepam wird zum grössten Teil durch Reduktion zu 7-Amino-clonazepam und durch N-Acetylierung zu 7-Acetamino-clonazepam umgewandelt. Ausserdem erfolgt eine Hydroxylierung an der C-3-Position. An der Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven Metaboliten ist das Leberenzym Cytochrom-P-450 3A4 beteiligt.

Die Metaboliten liegen im Urin sowohl als freie Substanzen als auch in konjugierter Form (Glucuronid- und Sulfatverbindungen) vor.

Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 30-40 Stunden. Die Clearance beträgt 55 ml/min.

50-70% der Dosis werden im Urin und 10-30% in den Fäzes als Metaboliten ausgeschieden. Gewöhnlich erscheinen weniger als 2% der verabreichten Dosis als unverändertes Clonazepam im Urin.

Die Eliminationskinetik bei Kindern ist ähnlich wie bei Erwachsenen.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Eine Nierenerkrankung hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Clonazepam. Basierend auf den pharmakokinetischen Kriterien ist eine Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Nierenversagen in der Regel nicht notwendig. Es bedarf aber einer regelmässigen Überprüfung der individuellen Nierenfunktionsparameter.

Leberinsuffizienz

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

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Clonazepam in höherem Alter wurde nicht untersucht. Wie bei anderen Benzodiazepinen kann die Elimination von Clonazepam aus dem Plasma bei älteren Patienten oder bei Leberfunktionsstörungen verzögert sein. Dies ist bei der Dosierung von Rivotril zu berücksichtigen.

Neugeborene

Für die Halbwertszeit der Eliminierung und die Clearancewerte bei Neugeborenen liegen die Werte im Bereich der für Erwachsenen gefundenen Grenzen.

In einer 18-monatigen Studie mit Langzeitverabreichung bei Ratten wurden bis zur höchsten untersuchten Dosis von 300 mg/kg/Tag keine behandlungsbedingten histopathologischen Veränderungen festgestellt.

Mutagenität

Untersuchungen zur Genotoxizität mit metabolischer Aktivierung *in vitro* oder durch einen Wirtsorganismus vermittelt ergaben keine genotoxischen Wirkungen von Clonazepam.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit von Ratten ergaben eine Abnahme der der Trächtigkeitsrate und eine Zunahme der postnatalen Sterblichkeit bei Dosierungen von 10 und 100 mg/kg/Tag.

Teratogenität

Weder bei Mäusen noch Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Clonazepam während der Organogenese in Dosierungen bis zu 20 beziehungsweise 40 mg/kg/Tag unerwünschte Wirkungen auf die Muttertiere oder die embryo-fetale Entwicklung beobachtet.

In mehreren Untersuchungen bei Kaninchen wurde nach Dosierungen von Clonazepam im Bereich von bis zu 20 mg/kg/Tag eine geringe, nicht dosisabhängige Zunahme ähnlicher Fehlbildungen (Gaumenspalten, offene Augenlider, fusionierte Sternebrae und Gliedmassendefekte) beobachtet (siehe unter «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Zur Verdünnung darf keine Natrium Bikarbonat-Lösung verwendet werden, da Niederschläge entstehen (siehe auch «Dosierung/Anwendung»).

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Verpackung mit EXP bezeichneten Datum verwendet werden.

Rivotril Tropfen sind nach Anbruch bei Raumtemperatur (15–25 °C) 120 Tage haltbar.

Besondere Lagerungshinweise

Rivotril Tropfen zum Einnehmen: Nicht über 30 °C lagern.

Rivotril Tabletten: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rivotril Ampullen: Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise für die Handhabung

Die Injektionslösung mit 1 mg Wirkstoff darf nur nach Zusatz von 1 ml Verdünnungsmittel verwendet werden um lokale Irritationen der Venen zu verhindern. Die Injektionslösung erst unmittelbar vor Gebrauch zubereiten. Die intravenöse Applikation sollte sehr langsam und unter ständigem Monitoring des EEG, der Atmung und des Blutdrucks erfolgen.

Um Niederschläge zu vermeiden kann Rivotril zur Infusion mit folgenden Medien im Verhältnis von 1 Ampulle (Wirkstoffampulle 1 mg) auf mindestens 85 ml (d.h. 3 Ampullen in 250 ml) verdünnt werden: Natriumchlorid 0.9%; Natriumchlorid 0.45% + Glukose 2.5%; Glukose 5% und 10%. Diese Mischungen sind bei Raumtemperatur während 24 Stunden stabil.

Der Wirkstoff Clonazepam kann an PVC adsorbiert werden. Es wird deshalb empfohlen, dass alternative Materialien verwendet werden. Falls PVC-Beutel eingesetzt werden, sollte die Mischung unverzüglich und in der Regel innerhalb von 4 Stunden infundiert werden. Die Infusionsdauer sollte 8 Stunden nicht überschreiten (siehe «Dosierung/Anwendung, parenterale Anwendung, spezielle Dosierungsempfehlungen»).

Zulassungsnummer

37756 (Injektionslösung), 37757 (Tabletten), 37758 (Tropfen zum Einnehmen), (Swissmedic).



Zulassungsinhaberin

Roche Pharma (Schweiz) AG, 4153 Reinach BL.

Stand der Information

Februar 2013.

Packungen

	Menge	CHF	Abgabekat.	Rückerstattungskat.	
RIVOTRIL Inj Lös 1 mg i.m./i.v.	5 Ampullen 1 ml	9.65	B	SL	
RIVOTRIL Tabl 0.5 mg	50 Stk	7.30	B	SL	
RIVOTRIL Tabl 2 mg	100 Stk	19.95	B	SL	
RIVOTRIL Tropfen 2.5 mg/ml	10 ml	7.75	B	SL	