

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rivotril 2 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clonazepam 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză anhidră 121,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate cilindrice, biplane, de culoare albă până la slab gălbui, marcate pe o față cu "ROCHE 2" și pe cealaltă cu două linii de rupere în cruce.

Comprimatul poate fi divizat în două sau patru părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rivotril este indicat în tratamentul:

- **epilepsiei**

Rivotril este indicat, în primul rând, ca terapie adjuvantă sau în cazurile refractare, în majoritatea formelor de epilepsie, în special „absențe” tipice (“petit mal”) și atipice; sindromul Lennox-Gastaut; convulsii mioclonice și atone. În spasmeele infantile (inclusiv sindromul West) și convulsiile tonico-clonice generalizate este indicat doar ca terapie adjuvantă sau în cazurile refractare.

- **tulburării de panică**

Rivotril este indicat în tratamentul tulburării de panică, cu sau fără agorafobie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza de Rivotril trebuie ajustată individual, în funcție de răspunsul clinic și de toleranța la medicament a fiecărui pacient.

Comprimatele de 2 mg de Rivotril pot fi administrate fracționat, în jumătăți sau sferturi, pentru a facilita administrarea. Comprimatele sunt marcate pentru a permite administrarea de doze mai mici. Pentru ruperea comprimatului, acesta trebuie ținut cu marcajul în sus și apăsat până la fragmentare.

Doza standard în epilepsie

Înainte de asocierea Rivotril cu un tratament anticonvulsivant preexistent, trebuie avut în vedere faptul că administrarea mai multor anticonvulsivante poate determina creșterea numărului de reacții adverse. O doză unică de Rivotril administrată pe cale orală începe să își facă efectul în decurs de 30-60 de minute și își menține eficiența timp de 6-8 ore la copiii și 8-12 ore la adulți.

Pentru a evita reacțiile adverse la inițierea terapiei, este esențial ca tratamentul cu Rivotril să fie inițiat cu o doză mică și ulterior să se crească progresiv doza zilnică, până când se atinge doza de întreținere adecvată fiecărui pacient.

Doza inițială pentru sugari și copii în vârstă de până la 10 ani (sau până la 30 kg greutate corporală) este de 0,01-0,03 mg/kg corp pe zi, administrată fracționat în 2-3 doze. Doza trebuie crescută cu maximum 0,25-0,5 mg la fiecare trei zile, până când fie se atinge o *doză de întreținere* zilnică de aproximativ 0,1 mg/kg corp, fie crizele epileptice sunt controlate sau reacțiile adverse împiedică o altă creștere a dozei. *Doza zilnică maximă la copii* este de 0,2 mg/kg corp și nu trebuie depășită.

Pe baza dozelor stabilite pentru copii în vârstă de până la 10 ani (vezi mai jos) și a celor pentru adulți (vezi mai jos), următoarele doze pot fi recomandate copiilor cu vârste între 10 și 16 ani: doza inițială este de 1-1,5 mg/zi, administrată fracționat în 2-3 doze. Doza poate fi crescută cu 0,25-0,5 la fiecare trei zile, până când se atinge doza individuală de întreținere (de obicei, 3-6 mg/zi).

Doza inițială la adulți nu trebuie să depășească 1,5 mg/zi, divizată în 3 doze. Doza poate fi crescută cu câte 0,5 mg la fiecare trei zile, până când crizele epileptice sunt controlate adecvat sau reacțiile adverse previn creșterea ulterioară a dozei. *Doza de întreținere* trebuie individualizată pentru fiecare pacient, în funcție de răspunsul clinic al acestuia. De obicei, o doză de întreținere de 3-6 mg pe zi este suficientă. Doza terapeutică maximă la adulți este de 20 mg pe zi și nu trebuie depășită.

Doza standard în tulburarea de panică

Adulți:

Doza inițială la adulții cu tulburare de panică este de 0,25 mg, administrată de două ori pe zi (0,5 mg/zi). După 3 zile, se poate crește doza la 0,5 mg de două ori pe zi (1 mg/zi). Creșterile ulterioare ale dozei trebuie să se efectueze la interval de 3 zile, până când tulburarea de panică este controlată sau reacțiile adverse limitează creșterea dozei.

Doza uzuală de întreținere este de 1 mg de două ori pe zi (2 mg/zi). O doză maximă de 2 mg de două ori pe zi (4 mg/zi) poate fi prescrisă în cazuri excepționale.

Odată atinsă o doză stabilă, pacienții pot trece la o doză unică zilnică, administrată, de obicei, seara la culcare.

Durata tratamentului: Tratamentul de întreținere este recomandat pentru o perioadă de cel puțin 12-24 luni și, în unele cazuri, pe termen indefinit. După cel puțin 1 an de răspuns trebuie să se încerce întreruperea progresivă, cu scăderea dozei cu câte 0,25 mg la fiecare 3 zile, până la eliminarea completă a medicației și monitorizarea îndeaproape a pacientului.

Pacienții cu recăderi trebuie să reia medicația.

Vârșnici:

La vârșnici trebuie administrată cea mai mică doză posibilă și trebuie monitorizați cu atenție, mai ales pe perioada creșterii dozei. În special, această grupă de vârstă este mai sensibilă la acțiunea medicamentelor cu efect deprimant la nivelul sistemului nervos central și frecvent, vârșnicii pot prezenta confuzie. Este recomandat ca doza inițială de Rivotril să nu depășească 0,5 mg pe zi. Dacă este necesar, medicul poate decide creșterea dozei, până la doza maximă de 20 mg pe zi. Doza de întreținere trebuie atinsă după 2-4 săptămâni de tratament.

Sugari și copii

Doza inițială pentru sugari și copii în vârstă de până la 10 ani (sau până la 30 kg greutate corporală) este de 0,01-0,03 mg/kg corp pe zi, administrată fracționat în 2-3 doze egale. Doza trebuie crescută cu maximum 0,25-0,5 mg la fiecare trei zile, până când fie se atinge o doză de întreținere zilnică de

aproximativ 0,1 mg/kg corp de greutate corporală, fie crizele epileptice sunt controlate sau reacțiile adverse împiedică o altă creștere a dozei. Doza zilnică maximă la copii este de 0,2 mg/kg corp de greutate corporală și nu trebuie depășită.

În anumite forme de epilepsie în perioada copilăriei, este posibil ca anumiți pacienți să nu mai poată fi controlați adecvat cu clonazepam. Controlul poate fi restabilit prin creșterea dozei sau întreruperea tratamentului cu clonazepam pentru 2 sau 3 săptămâni. În perioada de întrerupere a tratamentului, poate fi necesară o atentă observare și administrarea altor medicamente.

Insuficiență renală:

Siguranța și eficacitatea clonazepam la pacienții cu insuficiență renală nu au fost studiate. Cu toate acestea, pe baza considerațiilor cu privire la farmacocinetică, nu se impune nicio ajustare a dozei la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică:

Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu clonazepam (vezi pct. 4.2). Pacienților cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie să li se administreze cea mai mică doză posibilă.

Mod de administrare:

Tratamentul trebuie inițiat cu doza minimă eficace. Doza poate fi crescută treptat, până ce s-a stabilit doza de întreținere adecvată pentru fiecare pacient.

Doza de clonazepam trebuie ajustată pentru fiecare pacient și depinde de răspunsul la tratament. Doza de întreținere trebuie determinată în funcție de răspunsul clinic și de toleranța la medicament.

Doza zilnică trebuie administrată fracționat în 3 doze. Dacă dozele nu pot fi divizate în mod egal, doza cea mai mare trebuie administrată înainte de culcare. Optim, doza de întreținere este atinsă după 1-3 săptămâni de tratament. După atingerea dozei de întreținere, doza zilnică poate fi administrată în priză unică, seara.

Administrarea simultană a mai mult de un medicament antiepileptic este o practică comună în tratamentul epilepsiei și poate fi încercată cu clonazepam. Poate fi necesară ajustarea dozelor fiecărui medicament pentru obținerea unui efect terapeutic optim.

Ca și în cazul altor medicamente antiepileptice, tratamentul cu Rivotril nu trebuie întrerupt brusc, ci doza trebuie redusă progresiv (vezi pct. 4.8).

Dacă statusul epileptic apare la un pacient căruia i se administrează tratament oral cu clonazepam, acesta poate fi controlat prin administrarea intravenoasă de clonazepam.

4.2 Contraindicații

- Hipersensibilitate la clonazepam sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Hipersensibilitate la benzodiazepine;
- Insuficiență pulmonară acută;
- Insuficiență respiratorie severă;
- Insuficiență hepatică severă, deoarece benzodiazepinele pot determina apariția encefalopatiei hepatice;

Rivotril comprimate este contraindicat ca tratament al tulburărilor de panică la pacienții cu antecedente de apnee în somn.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pe durata tratamentului cu clonazepam, este posibil să se raporteze o diminuare a efectului medicamentului.

Insuficiența hepatică

Benzodiazepinele pot contribui la apariția episoadelor de encefalopatie hepatică la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Trebuie luate măsuri speciale de precauție în cazul administrării Rivotril la pacienții cu insuficiență ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2).

Sistemul nervos central (SNC), psihoză și depresie

Rivotril trebuie administrat cu multă precauție la pacienții cu ataxie.

Administrarea benzodiazepinelor nu este recomandată ca tratament principal al tulburărilor psihotice. Pacienții cu antecedente de depresie și/sau tentative de suicid trebuie ținuti sub supraveghere strictă.

Miastenia gravis

Ca în cazul oricărei substanțe cu proprietăți deprimante ale SNC și/sau mio-relaxante, este necesară precauție specială în cazul în care Rivotril se administrează unui pacient cu miastenia gravis.

Administrarea concomitentă cu alcool etilic/deprimante SNC

Administrarea concomitentă de Rivotril cu alcool etilic și/sau deprimante SNC trebuie evitată, deoarece această asocieră poate să accentueze efectele clinice ale Rivotril, care pot include sedare severă, ce poate duce la comă sau deces, deprimare respiratorie și/sau cardiovasculară relevante clinic (vezi pct. 4.5 și 4.9).

Rivotril trebuie administrat cu prudență specială în cazul intoxicației acute cu alcool sau medicamente.

Reacții psihiatrice și „paradoxe”

Reacțiile paradoxale, cum sunt neliniște, agitație, iritabilitate, agresivitate, anxietate, iluzii, furie, coșmaruri, halucinații, psihoze, comportament inadecvat și alte efecte adverse comportamentale sunt cunoscute ca posibile în cazul tratamentului cu benzodiazepine (vezi pct. 4.8). În cazul în care aceste reacții apar, administrarea medicamentului trebuie întreruptă. Există o probabilitate mai mare ca reacțiile paradoxale să apară la copii și la vârstnici.

Amnezia

Amnezia anterogradă poate apărea la utilizarea benzodiazepinelor în doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari.

Apneea în somn

Utilizarea benzodiazepinelor nu este recomandată la pacienții cu apnee în somn din cauza posibilelor efecte aditive asupra deprimării respiratorii. Prin urmare, Rivotril administrat pe cale orală nu trebuie utilizat pentru tratamentul atacului de panică la pacienții cu apnee în somn. Apneea în somn pare să fie mai frecventă la pacienții cu epilepsie, iar legătura dintre apneea în somn, apariția convulsiilor și hipoxia postictală trebuie să fie luată în considerare din cauza sedării și deprimării respiratorii induse de benzodiazepine. Ca urmare, Rivotril trebuie utilizat la pacienții epileptici cu apnee în somn numai atunci când beneficiul așteptat depășește riscul potențial.

Tulburări respiratorii

Doza de Rivotril trebuie modificată cu atenție în funcție de particularitățile individuale ale pacienților cu boală preexistentă a aparatului respirator (de exemplu, boală pulmonară obstructivă cronică).

Epilepsie

Doza de Rivotril trebuie modificată cu atenție în funcție de particularitățile individuale ale pacienților aflați în tratament cu alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central sau cu medicamente anticonvulsivante (antiepileptice) (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu medicamente anticonvulsivante, inclusiv Rivotril, nu trebuie întrerupt brusc la pacienții epileptici, deoarece acest lucru poate declanșa status epilepticus. Atunci când, în opinia medicului, este necesară reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului, acest lucru se va efectua gradat.

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideeației suicidare și a comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității conform căreia clonazepamul prezintă un risc crescut de apariție a ideeației suicidare și a comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și persoanelor care îi îngrijesc) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Pacienții cu antecedente de depresie și/sau tentativă de suicid trebuie ținuți sub supraveghere atentă.

Clonazepamul poate fi administrat numai cu prudență deosebită la pacienții cu ataxie medulară sau cerebeloasă, în eventualitatea unei intoxicații acute cu alcool etilic sau medicamentoase și la pacienții cu afectare severă a ficatului (de exemplu ciroză hepatică).

La sugari și copii mici, clonazepamul poate determina creșterea secreției salivare și a celei bronșice. De aceea, trebuie luate măsurile necesare pentru menținerea permeabilității căilor aeriene.

Clonazepamul trebuie administrat cu prudență la pacienții cu insuficiență pulmonară cronică, la cei cu afecțiuni hepatice sau renale și la pacienții vârstnici sau debilitați. În aceste cazuri este necesară, în general, reducerea dozei.

Efectele asupra sistemului respirator pot fi agravate de obstrucția preexistentă a căilor respiratorii sau leziuni cerebrale sau dacă au fost administrate alte medicamente care deprimă respirația. Ca o regulă, acest efect poate fi evitat prin ajustarea corespunzătoare a dozelor, în funcție de necesitățile individuale.

Similar altor medicamente antiepileptice, clonazepamul poate modifica reactivitatea pacienților (de exemplu capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau comportamentul în trafic), în funcție de doză, modul de administrare și susceptibilitatea individuală (vezi pct. 4.7).

Ca o regulă generală, pacienților epileptici nu le este permis să conducă. Chiar și atunci când simptomatologia este controlată adecvat sub tratament cu clonazepam, trebuie reținut faptul că orice creștere a dozei sau modificare a schemei de tratament poate modifica reactivitatea pacientului, în funcție de sensibilitatea individuală la benzodiazepine.

Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos și a sistemului muscular și fatigabilitatea, care apar relativ frecvent și sunt în general tranzitorii, dispar de obicei spontan la continuarea tratamentului sau la reducerea dozei. Inițierea tratamentului cu doze scăzute, care ulterior sunt crescute progresiv, reduce riscul apariției acestor reacții adverse (vezi pct. 4.8).

Abuzul de medicamente și dependența

Administrarea benzodiazepinelor poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihologice (vezi pct. 4.8). Pot apărea tulburări reversibile în special în cazul tratamentelor de lungă durată sau cu doze crescute, cum sunt vorbire lentă sau alte tulburări de vorbire (dizartrie), coordonare redusă a mișcărilor și tulburare a mersului (ataxie) și tulburări de vedere (nistagmus, diplopie). În plus, la administrarea de benzodiazepine în doze terapeutice poate să apară amnezie anterogradă, riscul crescând cu creșterea dozei. Efectele amnestice pot fi asociate cu tulburări de comportament. În anumite forme de epilepsie, în cazul tratamentului de lungă durată, este posibilă creșterea frecvenței crizelor convulsive (vezi pct. 4.8).

Riscul dezvoltării dependenței crește cu doza și durata tratamentului și este pronunțat în special la pacienții predispuși sau care au antecedente de alcoolism și/sau de abuz de medicamente. La pacienții

care prezintă dependență față de mai multe medicamente, a fost raportat abuzul. Rivotril trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu antecedente de alcoolism sau cu dependență la medicamente.

Odată cu apariția dependenței fizice, întreruperea bruscă a tratamentului se asociază cu simptome de întrerupere. În timpul tratamentului de lungă durată, simptomele de întrerupere pot apărea în special la doze mari sau dacă dozele zilnice sunt scăzute rapid sau tratamentul este întrerupt brusc. Simptomele includ tremor, transpirație, agitație, tulburări ale somnului și anxietate, cefalee, diaree, dureri musculare, anxietate extremă, tensiune, neliniște, schimbări de dispoziție, confuzie, iritabilitate și convulsii epileptice care se pot asocia cu boala de fond. În cazuri severe pot apărea următoarele simptome: derealizare, depersonalizare, hiperacuzie, amorțeli și furnicături la nivelul extremităților, hipersensibilitate la lumină, zgomot și contact fizic sau halucinații. Deoarece riscul simptomelor de întrerupere este mai mare la întreruperea bruscă a tratamentului, trebuie să se evite întreruperea bruscă a tratamentului și tratamentul - chiar dacă este de scurtă durată - trebuie să fie întrerupt treptat prin scăderea dozei zilnice. Riscul apariției simptomelor de întrerupere este crescut atunci când benzodiazepinele sunt utilizate în asociere cu sedative de zi (toleranță încrucișată).

La pacienți cu decese familiale, adaptarea psihologică poate fi inhibată de benzodiazepine.

Excipienți

Intoleranța la lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) sodiu per comprimat, adică practic “nu conține sodiu”.

Porfirie

La pacienții cu porfirie, Rivotril trebuie utilizat cu precauție, deoarece poate avea efect porfirinogen.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Rivotril poate fi administrat concomitent cu unul sau mai multe medicamente antiepileptice. Probabilitatea interacțiunilor farmacocinetice cu aceste medicamente este scăzută. Cu toate acestea, adăugarea unui medicament la schema terapeutică a pacientului trebuie să se facă după o atentă evaluare a răspunsului la tratament, deoarece pot apărea mai frecvent reacții adverse cum sunt sedarea și apatia, iar toxicitatea acestor medicamente poate deveni mult mai evidentă, în special cu hidantoină sau fenobarbital, sau asocieri care le includ. În aceste cazuri, doza fiecărui medicament trebuie atent ajustată în fazele inițiale ale tratamentului, pentru a obține efectul optim dorit.

Tratamentul în asociere cu fenitoină sau primidonă poate modifica concentrațiile plasmatice ale acestor două medicamente (în general, le crește).

Interacțiuni farmacocinetice medicament-medicament

Medicamentele antiepileptice fenitoină, fenobarbital, carbamazepină, lamotrigină și, într-o măsură mai mică, valproat pot accelera metabolizarea clonazepamului, conducând la creșterea clearance-ului clonazepamului și, prin urmare, la scăderea concentrațiilor plasmatice ale acestuia până la 38% în timpul tratamentului combinat.

Clonazepamul are potențialul de a influența concentrațiile plasmatice de fenitoină. Din cauza naturii bidirecționale a interacțiunii clonazepam-fenitoină, concentrațiile de fenitoină au fost neschimbate, crescute sau scăzute la administrarea concomitentă de clonazepam, în funcție de doză și de factori care țin de pacient.

Clonazepamul însuși nu are efect de inducție asupra enzimelor hepatice responsabile de metabolizarea sa. Enzimele implicate în metabolizarea clonazepamului nu au fost clar identificate, dar includ

CYP3A4. Inhibitorii enzimei CYP3A4 (de exemplu, fluconazol) pot afecta metabolizarea clonazepamului și pot conduce la concentrații plasmatice și efecte exagerate.

Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei, sertralina (inductor slab al CYP3A4), fluoxetina (inhibitor al CYP2D6) și medicamentul antiepileptic felbamat (inhibitor al CYP2C19; inductor al CYP3A4) nu afectează farmacocinetica clonazepamului când sunt administrați în asociere.

Compușii cu efect inhibitor enzimatic, de exemplu cimetidina, scad clearance-ul benzodiazepinelor și pot potența acțiunea lor, iar compușii cu efect inductor enzimatic, de exemplu rifampicina, pot crește clearance-ul benzodiazepinelor.

Interacțiuni farmacodinamice medicament-medicament

Asocierea clonazepamului cu acidul valproic poate, ocazional, determina apariția statusului epileptic minor.

Efecte adverse amplificate cum sunt sedarea și deprimarea cardio-respiratorie pot să apară atunci când clonazepam este administrat concomitent cu substanțe cu acțiune depressoare centrală, inclusiv alcool.

Utilizarea clonazepamului în asociere cu alte medicamente cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, de exemplu alte anticonvulsivante (antiepileptice), anestezice, hipnotice, medicamente psihotrope și unele analgezice și relaxante musculare, poate conduce la potențarea reciprocă a efectelor medicamentelor și accentuarea efectelor asupra sedării, respirației și parametrilor hemodinamici. Acest efect amplificat este valabil în special în prezența alcoolului etilic.

Pacienții cărora li se administrează clonazepam nu trebuie să consume alcool etilic, deoarece alcoolul etilic poate determina apariția de convulsii epileptice, indiferent de tratamentul administrat. În asociere cu clonazepamul, alcoolul etilic poate modifica efectele medicamentului, cu scăderea eficacității tratamentului sau poate determina reacții adverse neașteptate.

În terapia asociată cu medicamente cu acțiune la nivelul sistemului nervos central, dozajul fiecărui medicament trebuie ajustat pentru a atinge efectul optim.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Din studiile preclinice nu se poate exclude ipoteza potrivit căreia clonazepamul poate determina malformații congenitale (vezi pct 5.3). Din evaluările epidemiologice există dovezi că medicamentele anticonvulsivante au efecte teratogene. Totuși, din rapoartele epidemiologice publicate este dificil să se determine care medicament sau asociere de medicamente produce malformații la nou-născut. De asemenea, există posibilitatea ca alți factori, de exemplu factori genetici sau chiar boala epileptică, să fie mai importanți în producerea defectelor la naștere decât tratamentul medicamentos. În aceste condiții, medicamentul trebuie administrat gravidelor numai dacă beneficiile potențiale depășesc riscul pentru făt.

Clonazepamul nu trebuie administrat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Clonazepamul are efecte farmacologice nocive asupra sarcinii și/sau a fătului/nou-născutului. Administrarea de doze mari în ultimul trimestru de sarcină sau în timpul nașterii poate determina aritmii la făt, iar la nou-născut hipotermie, hipotonie musculară, deprimare respiratorie ușoară sau dificultate la supt. Administrarea cronică de benzodiazepine în timpul ultimelor trimestre ale sarcinii duce la apariția dependenței fizice la copiii născuți de aceste mame și face posibil riscul de apariție a sindromului de întrerupere la nou-născuți în perioada postnatală. Trebuie ținut cont că atât sarcina, cât și întreruperea bruscă a medicamentului pot determina exacerbarea epilepsiei.

La nou-născuți, au fost raportate ocazional simptome de întrerupere la benzodiazepine.

Alăptarea

Deși clonazepamul se excretează în mici cantități în laptele matern, mamele tratate cu Rivotril nu trebuie să alăpteze. În cazul în care administrarea clonazepamului este absolut necesară, alăptarea trebuie întreruptă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Administrarea clonazepamului, chiar în doze terapeutice, poate determina încetinirea reactivității până la un nivel la care capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje este afectată. Acest efect este agravat de consumul de alcool etilic.

Conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor și alte activități periculoase trebuie evitate în totalitate sau cel puțin în primele zile ale tratamentului cu Rivotril. Decizia este luată de către medic și trebuie să se bazeze pe răspunsul pacientului la tratament și pe dozele administrate (vezi pct. 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Studii clinice

Tulburarea de panică

În tabelul de mai jos, sunt prezentate date provenite din 3 studii clinice controlate cu placebo, care au inclus în total 477 pacienți aflați în tratament activ. Sunt incluse evenimentele adverse apărute la $\geq 5\%$ dintre pacienți în cel puțin unul dintre grupurile la care s-a administrat tratament activ.

Tabelul 1 Evenimente adverse apărute la $\geq 5\%$ dintre pacienți în cel puțin unul dintre grupele la care s-a administrat tratament activ.

| <i>Eveniment advers</i> | <i>Placebo (%) (n = 294)</i> | <i>1 până la <2 mg/zi (%) (n = 129)</i> | <i>2 până la <3 mg/zi (%) (n = 113)</i> | <i>>3 mg/zi (%) (n = 235)</i> |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Somnolență</i> | 15,6 | 42,6 | 58,4 | 54,9 |
| <i>Cefalee</i> | 24,8 | 13,2 | 15,9 | 21,3 |
| <i>Infecții ale căilor respiratorii superioare</i> | 9,5 | 11,6 | 12,4 | 11,9 |
| <i>Fatigabilitate</i> | 5,8 | 10,1 | 8,8 | 9,8 |
| <i>Gripă</i> | 7,1 | 4,7 | 7,1 | 9,4 |
| <i>Depresie</i> | 2,7 | 10,1 | 8,8 | 9,4 |
| <i>Amețeli</i> | 5,4 | 5,4 | 12,4 | 8,9 |
| <i>Iritabilitate</i> | 2,7 | 7,8 | 5,3 | 8,5 |
| <i>Insomnie</i> | 5,1 | 3,9 | 8,8 | 8,1 |
| <i>Ataxie</i> | 0,3 | 0,8 | 4,4 | 8,1 |
| <i>Pierdere a echilibrului</i> | 0,7 | 0,8 | 4,4 | 7,2 |
| <i>Greață</i> | 5,8 | 10,1 | 9,7 | 6,8 |
| <i>Tulburări de coordonare</i> | 0,3 | 3,1 | 4,4 | 6,0 |
| <i>Senzație de vertij</i> | 1,0 | 1,6 | 6,2 | 4,7 |
| <i>Sinuzită</i> | 3,7 | 3,1 | 8,0 | 4,3 |
| <i>Tulburări de concentrare</i> | 0,3 | 2,3 | 5,3 | 3,8 |

Reacții adverse apărute după punerea pe piață

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții alergice.

Foarte rare: anafilaxie.

Rare: angioedem.

Tulburări psihice

Tulburări emoționale și de dispoziție, confuzie și dezorientare.

La pacienții tratați cu clonazepam poate să apară depresie, care poate fi însă asociată afecțiunii deja existente.

Au fost observate următoarele reacții paradoxale: agitație, iritabilitate, comportament agresiv, nervozitate, comportament ostil, anxietate, tulburări ale somnului, deziluzie, furie, coșmaruri, vise anormale, halucinații, psihoze, hiperactivitate, comportament neadecvat și alte efecte adverse comportamentale.

Dacă acestea apar, se recomandă întreruperea tratamentului cu clonazepam. Este mult mai probabil ca reacțiile paradoxale să apară la copii și la vârstnici.

Rare: modificări ale libido-ului.

Dependență și sindrom de întrerupere (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: afectarea concentrării, somnolență, reactivitate scăzută, hipotonie musculară, amețeli, ataxie (vezi pct. 4.4). Aceste reacții adverse apar relativ frecvent și sunt, de obicei, tranzitorii și, în general, dispar în mod spontan în cursul tratamentului sau la reducerea dozei. Acestea pot fi parțial prevenite prin creșterea lentă a dozei la începutul tratamentului. Rare: Cefalee.

Foarte rare: convulsii generalizate.

În cazul tratamentului de lungă durată sau a unui tratament cu doze crescute pot apărea tulburări reversibile cum ar fi dizartrie, coordonare redusă a mișcărilor și tulburare a mersului (ataxie) și nistagmus (vezi pct. 4.4).

Amnezia anterogradă poate apărea la utilizarea benzodiazepinelor în doze terapeutice, riscul crescând la doze mai mari. Efectele amnestice pot fi asociate cu tulburări de comportament.

Este posibilă creșterea frecvenței crizelor convulsive, în timpul tratamentului de lungă durată și în anumite forme de epilepsie (vezi pct. 4.4).

Deși clonazepamul a fost administrat la pacienții cu porfirie fără a produce evenimente, poate induce rar convulsii la acești pacienți.

Tulburări oculare

Tulburări reversibile de vedere (diplopie) (vezi pct. 4.4).

Frecvente: nistagmus.

Tulburări cardiace

Insuficiență cardiacă, inclusiv stop cardiac.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rare: deprimare respiratorie (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Rare: greață și simptome epigastrice.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Rare: urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, căderea tranzitorie a părului și modificări de pigmentație.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente: slăbiciune musculară (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Rare: incontinență urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Fatigabilitate (oboseală, extenuare), această reacție adversă apare relativ frecvent și este, de obicei, tranzitorie și, în general, dispare în mod spontan în cursul tratamentului sau la reducerea dozei. Aceasta poate fi parțial prevenită prin creșterea lentă a dozei la începutul tratamentului. Au fost observate reacții paradoxale, incluzând iritabilitate (vezi, de asemenea, tulburări psihice).

Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate

La pacienții care iau benzodiazepine s-au înregistrat rapoarte de căzături și fracturi. Riscul este crescut la cei care iau concomitent sedative (inclusiv băuturi alcoolice) și la pacienții vârstnici.

Investigații diagnostice

Rare: scăderea numărului de trombocite.

Similar altor benzodiazepine, au fost raportate cazuri izolate de discrazii sanguine și anomalii ale funcției hepatice.

Copii și adolescenți:

Tulburări endocrine

Foarte rare, incluzând cazuri izolate: dezvoltarea prematură a caracterelor sexuale secundare la copii, reversibilă (pubertate precoce incompletă).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Creșterea secrețiilor salivare și bronșice la sugari și copii mici (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Similar altor benzodiazepine, supradozajul cu clonazepam nu pune în prezent probleme de tratament și nu pune în pericol viața. Pacienții cu supradozaj mai mare de 60 mg clonazepam și-au revenit fără niciun tratament special. Au prezentat somnolență severă și hipotonie musculară.

Simptome

Simptomatologia supradozajului sau intoxicației cu clonazepam variază foarte mult de la o persoană la alta, în funcție de vârstă, greutatea corporală și răspunsul individual. Benzodiazepinele determină frecvent somnolență, ataxie, dizartrie și nistagmus. Supradozajul cu clonazepam are rar efect letal dacă medicamentul este administrat în monoterapie, dar poate determina areflexie, apnee, hipotensiune arterială, deprimare cardiorespiratorie și comă. Dacă apare coma, aceasta durează de obicei câteva ore, dar la vârstnici aceasta poate dura mai mult și poate fi ciclică. Convulsiile pot apărea cu frecvență crescută la pacienții cu concentrații plasmatiche mai mari decât cele terapeutice (vezi pct. 5.1). La pacienții cu afecțiuni respiratorii, benzodiazepinele determină deprimare respiratorie mult mai severă.

Efectul benzodiazepinelor este potențat de alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv alcool.

Tratament

1. Menținerea căilor aeriene libere și o ventilație adecvată, dacă este necesar.
2. Absorbția ulterioară poate fi prevenită utilizând o metodă adecvată, de exemplu administrarea de cărbune activat în decurs de 1-2 ore (50 g la adult și 10-15 g la copii) la copiii și adulții care au luat

mai mult de 0,4 mg/kg într-o oră, cu excepția cazului în care prezintă sedare prea pronunțată. Pentru pacienții somnolenți, dacă este utilizat cărbunele activat, este absolut necesară protecția căilor respiratorii.

3. În cazul unei ingestii mixte, trebuie luat în considerare lavajul gastric, însă nu ca o măsură de rutină. Lavajul gastric nu este necesar dacă supradozajul nu a fost asociat cu alte medicamente.

4. Este puțin posibil ca pacienții asimptomatici în primele 4 ore să prezinte simptomatologie clinică.

5. Monitorizarea semnelor vitale ale pacientului și instituirea măsurilor de suport sunt indicate în funcție de starea clinică a pacientului. În special, pacienții pot necesita tratament simptomatic pentru efectele cardiorespiratorii sau efectele asupra sistemului nervos central.

6. Dacă deprimarea SNC este severă, trebuie luată în considerare administrarea de flumazenil, un antagonist al benzodiazepinelor. Are un timp de înjumătățire scurt (aproximativ o oră), prin urmare pacienții cărora li se administrează flumazenil vor necesita monitorizare după ce efectele sale au dispărut. Flumazenilul NU TREBUIE ADMINISTRAT ÎN CAZUL SUPRADOZAJULUI MEDICAMENTOS SAU CA "TEST DIAGNOSTIC". Acesta trebuie administrat doar sub o atență monitorizare. Flumazenil trebuie utilizat cu extremă precauție în prezența medicamentelor care reduc pragul convulsivant (de exemplu antidepresivele triciclice). A se vedea informațiile de prescriere ale flumazenil pentru informații suplimentare privind administrarea corectă a acestui medicament.

Atenționări

Antagonistul benzodiazepinic flumazenil nu este indicat la pacienții cu epilepsie care au fost tratați cu benzodiazepine. Antagonizarea efectului benzodiazepinei la acești pacienți poate determina apariția convulsiilor.

Dacă apare starea de excitație, nu trebuie administrate barbiturice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de benzodiazepine, codul ATC: N03AE01.

Mecanism de acțiune

Clonazepamul este un derivat benzodiazepinic, având proprietăți farmacologice similare cu benzodiazepinele, incluzând efecte anticonvulsivante, sedative, miorelaxante și anxiolitice.

Acțiunile centrale ale benzodiazepinelor sunt mediate prin creșterea neurotransmisiei GABA-ergice la nivelul sinapselor inhibitorii. În prezența benzodiazepinelor, afinitatea receptorului GABA pentru neurotransmițător este îmbunătățită prin modulare alosterică pozitivă, determinând o acțiune crescută a GABA eliberat în fluxul transmembranar postsinaptic de ioni de clorură.

Există, de asemenea, studii la animale care arată un efect al clonazepamului asupra serotoninei. Datele obținute în studiile efectuate la animale și investigațiile electroencefalografice efectuate la om arată că clonazepamul exercită supresie rapidă asupra multor tipuri de activitate paroxistică, inclusiv descărcarea de vârfuri și unde în absențe (petit mal), amplitudine redusă a vârfurilor și undelor, vârfuri și unde cu caracter generalizat, vârfuri cu localizare temporală sau cu alte localizări, precum și vârfuri și unde neregulate ca localizare.

Modificările generalizate ale EEG sunt mai frecvent suprimate decât modificările focale EEG, cum ar fi vârfurile locale. Pe baza acestor constatări, clonazepamul are efecte benefice în epilepsia generalizată și focală.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare orală, clonazepamul se absoarbe rapid și complet. În general, concentrațiile plasmatice maxime se ating după 1 - 4 ore de la administrarea unei doze orale. Timpul de înjumătățire

prin absorbție este de aproximativ 25 minute. Biodisponibilitatea absolută după administrare orală este de aproximativ 90%, cu diferențe mari între indivizi. Concentrațiile plasmatiche de clonazepam la starea de echilibru în cazul unei scheme de administrare o dată de zi sunt de 3 ori mai mari decât cele după administrarea unei doze unice pe cale orală; ratele estimate de acumulare în cazul schemelor terapeutice cu administrare de două ori și de trei ori pe zi sunt de 5 și, respectiv, de 7. După administrarea de doze multiple a 2 mg pe cale orală de trei ori pe zi, concentrațiile plasmatiche de clonazepam la starea de echilibru înainte de administrarea dozei sunt în medie de 55 ng/ml. Relația concentrație plasmatică-doza pentru clonazepam este liniară. Concentrațiile plasmatiche vizate pentru efectul anticonvulsivant în cazul clonazepamului sunt cuprinse între 20 și 70 ng/ml. Reacțiile toxice severe, incluzând frecvența crescută de apariție a convulsiilor s-au dezvoltat la majoritatea pacienților la concentrații plasmatiche la starea de echilibru mai mari de 100 ng/ml. La pacienții cu tulburări de panică, concentrațiile eficiente de clonazepam pentru reducerea frecvenței atacurilor de panică au fost de aproximativ 20 ng/ml.

Distribuție

Clonazepamul se distribuie foarte repede în diferite organe și țesuturi ale organismului, cu preluare preferențială de către structurile cerebrale. Timpul de înjumătățire prin distribuție este de aproximativ 0,5-1 ore. Volumul aparent de distribuție mediu al clonazepamului este de aproximativ 3 l/kg. Se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 82-86%.

Metabolizare

Clonazepam este metabolizat intensiv prin reducere la 7-amino-clonazepam și prin N-acetilare la 7-acetamido-clonazepam. De asemenea, are loc hidroxilarea în poziția C-3. Citocromul hepatic P-450 3A4 este implicat în nitroreducerea clonazepam la metaboliți farmacologic inactivi sau slab activi. Metaboliții sunt prezenți în urină atât sub formă de compuși liberi, cât și sub formă conjugată (glucuronați și sulfați).

Eliminare

Valoare mediană a timpului de înjumătățire prin eliminare este de 30-40 ore și este independentă de doză. Valoarea clearance-ului este apropiată de 55 ml/min indiferent de sex, dar valorile normalizate cu greutatea au scăzut odată cu creșterea greutateii corporale. 50-70% din doză se excretă prin urină și 10-30% prin materiile fecale sub formă de metaboliți. Excreția urinară a clonazepamului nemodificat este de obicei mai mică de 2% din doza administrată.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Insuficiență renală:

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica clonazepam. Pe baza criteriilor cinetice, la pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozelor.

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu ciroză, legarea clonazepamului de proteinele plasmatiche este semnificativ diferită de cea de la subiecții sănătoși (fracția liberă $17,1 \pm 1,0\%$ comparativ cu $13,9 \pm 0,2\%$).

Deși influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii clonazepamului nu a fost studiată suplimentar, experiența cu o altă nitrobenzodiazepină înrudită (nitrazepam) indică faptul că, în ciroza hepatică, clearance-ul clonazepamului nelegat ar putea fi redus.

Pacienți vârstnici:

Farmacocinetica clonazepamului la pacienții vârstnici nu a fost stabilită.

Efectele farmacologice ale benzodiazepinelor par să fie mai accentuate la pacienții vârstnici față de cei tineri, chiar la concentrații plasmatiche similare ale benzodiazepinelor, posibil din cauza modificărilor corelate cu vârsta ale interacțiunilor medicament-receptor, ale mecanismelor post-receptor și ale funcției de organ.

Pacienți nou-născuți:

În general, cinetica eliminării la copil este similară cu cea observată la adulți. După administrarea dozelor terapeutice la copii (0,03-0,11 mg/kg), concentrațiile serice au fost în același interval (13-72 ng/ml) cu concentrațiile eficiente la adulți.

La nou-născuți, dozele de 0,10 mg/kg au determinat concentrații cuprinse între 28-117 ng/ml la finalul unei infuzii scurte, scăzând la 18 – 60 ng/ml după 30 minute; acestea au fost bine tolerate, fără reacții adverse apreciabile. Valorile clearance-ului la nou-născuți sunt dependente de vârsta postnatală.

Timpul de înjumătățire prin eliminare și valorile clearance-ului la nou-născuți au același ordin de mărime cu cele raportate la adulți.

La nou-născuți, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este similar ca magnitudine cu cel înregistrat la adulți.

La copii, au fost raportate valori ale clearance-ului de 0,42+/- 0,32 ml/min/kg (vârste de 2-18 ani) și de 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (vârste de 7-12 ani); aceste valori au scăzut cu creșterea greutatea corporale.

Regimul alimentar ketogenic la copii nu influențează concentrațiile de clonazepam.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu clonazepam cu durata de 2 ani. Cu toate acestea, într-un studiu cu administrare cronică la șobolan cu durata de 18 luni, nu au fost observate modificări histopatologice asociate tratamentului până la cea mai mare doză testată de 300 mg/kg/zi.

Mutagenitate

Testele de genotoxicitate utilizând sisteme bacteriene cu activare metabolică *in vitro* sau mediată de gazdă nu au evidențiat un efect genotoxic pentru clonazepam.

Afectarea fertilității

Studiile efectuate la șobolan privind evaluarea fertilității și performanța generală a funcției de reproducere, au evidențiat o rată scăzută a sarcinilor și afectarea supraviețuirii puilor la doze cuprinse între 10 și 100 mg/kg/zi.

Teratogenitate

Nu au fost observate efecte adverse materne și embrio-fetale nici la șoarece, nici la șobolan după administrarea de clonazepam pe cale orală în timpul organogenezei la doze de până la 20 sau, respectiv, 40 mg/kg/zi.

În câteva studii efectuate la iepure după administrarea de doze de clonazepam de până la 20 mg/kg/zi, a fost observată o incidență redusă, neasociată cu doza, a unui model similar de apariție a malformațiilor (gură de lup, pleoape deschise, sternebre fuzionate și defecte ale membrelor) (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză (anhidră)

Amidon de porumb pregelatinizat

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună tip III și capac cu filet din polietilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii a 30 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GmbH
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2440/2010/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Martie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.