

## **Rivotril®**

### **Zusammensetzung**

#### *Wirkstoff*

Clonazepamum

#### *Hilfsstoffe*

##### *Rivotril Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (Doppel-Ampullen)*

Konzentrat: Acidum aceticum, Ethanolum, Conserv.: Alcohol benzylicus 30 mg pro ml, Propylenglycolum  
Diluens: Aqua ad iniecatibilia

##### *Rivotril Tabletten*

Excip. pro compresso cum lactoso

##### *Rivotril Tropfen zum Einnehmen*

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

### **Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit**

##### *Rivotril Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (Doppel-Ampullen)*

Konzentrat (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**

#### *Allgemeine Information*

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

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. Zum Zerteilen sollte die Tablette mit der Bruchrille nach oben gehalten und nach unten gedrückt werden.

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

### *Übliche Dosierung*

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.

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 unerwünschten Wirkungen bei Behandlungsbeginn ist es von besonderer Wichtigkeit, die tägliche Dosis (Tabletten oder Tropfen) schrittweise bis zur Erreichung der für den Patienten notwendigen Erhaltungsdosis zu erhöhen.

Rivotril Tropfen werden mit einem Löffel - gemischt mit Wasser, Tee oder Fruchtsaft - eingenommen. Die Tropfen dürfen nie direkt in den Mund eingetropft werden. Nach jedem Öffnen der Flasche ist zu kontrollieren, dass der Tropfer fest im Flaschenhals sitzt.

### *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 (siehe oben) und für Erwachsene (siehe 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 Einzeldosis am Abend eingenommen werden.

### *Parenterale Behandlung*

#### *Spezielle Dosierungsanweisungen*

Der Wirkstoff Clonazepam kann von Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid (PVC) und von Polyurethan (PUR)- und Silikon-haltigen Infusionsbeuteln und Infusionssets adsorbiert werden, was zu einer Reduktion der Clonazepam-Konzentration um 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. Beim Infundieren von Rivotril sollte Vorsicht angewendet werden, wenn zwischen Beuteln und Infusionssets, die PVC/PUR/Silikon enthalten, und solchen, die diese Stoffe nicht enthalten, gewechselt wird.

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

Das Konzentrat zu 1 ml mit 1 mg Wirkstoff darf nur nach Zusatz von 1 ml Verdünnungsmittel verwendet werden um lokale Irritationen der Venen zu verhindern. Die Injektionsspritze enthält dann eine gebrauchsfertige Injektionslösung von 2 ml mit 1 mg Wirkstoff (Konzentration: 0,5 mg / ml). Die Injektionslösung erst unmittelbar vor Gebrauch zubereiten. Die intravenöse Applikation sollte sehr langsam in eine Vene mit ausreichendem Durchmesser und unter ständigem Monitoring des EEG, der Atmung und des Blutdrucks erfolgen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Eine intraarterielle Injektion muss wegen Nekrosegefahr und deren Folgen mit Sicherheit vermieden werden.

#### *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 (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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 mindestens 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.

Zur Verdünnung darf kein Natrium Bikarbonat verwendet werden, da Niederschläge entstehen (siehe «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*

Es liegen begrenzte Daten zu klinischen Studien mit Clonazepam bei über 65-jährigen Patienten mit Epilepsie vor.

Bei älteren Patienten sollte die niedrigste mögliche Dosis verwendet werden (siehe Rubrik «Pharmakokinetik, Kinetik Spezieller Patientengruppen») und die Aufdosierung sollte 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**

Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Rivotril behandelt werden (siehe Rubrik «Kontraindikationen»). Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz sollten die niedrigste mögliche Dosis erhalten.

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»).

## **Kontraindikationen**

Rivotril darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Clonazepam oder einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels
- schwerer respiratorischer Insuffizienz
- schwerer Leberinsuffizienz
- bekannter bestehender Arzneimittel-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit
- 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**

### **Warnhinweise**

#### **Allgemein**

Im Verlauf einer Behandlung mit Clonazepam kann es zu einem gewissen Nachlassen der Wirksamkeit kommen.

Es kann zu einer paradoxen Erhöhung der Häufigkeit der Anfälle oder zu Krampfanfällen neuer Art kommen. Bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentral wirksamen Arzneimitteln oder Antikonvulsiva ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch «Interaktionen»). Eine gleichzeitige Behandlung mit Valproat und Clonazepam kann einen Absence Status provozieren.

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 spinalen oder zerebellären Ataxien darf Clonazepam nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden.

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

### **Leberfunktionsstörungen**

Benzodiazepine können bei schwerer Leberinsuffizienz Mitauslöser einer hepatischen Enzephalopathie sein. Deshalb darf Clonazepam bei schwerer Leberinsuffizienz nicht verabreicht werden (siehe Rubrik «Kontraindikationen»). Es ist besondere Vorsicht geboten, wenn Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz mit Rivotril behandelt werden. Sie sollten daher die niedrigste mögliche Dosis erhalten.

### **Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder**

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

### ***Abhängigkeit***

Die Behandlung mit Benzodiazepinen wie Clonazepam kann bereits bei Anwendung im therapeutischen Bereich zu physischer und psychologischer Abhängigkeit führen. Das Risiko steigt bei hohen Dosen, langer Behandlungsdauer und insbesondere auch bei vorbelasteten Patienten mit Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit, auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen oder anderen schweren seelischen Erkrankungen in der Vorgeschichte. Bei Personen mit multiplem Drogenkonsum wurde über Missbrauch berichtet. Rivotril sollte bei Patienten mit Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte nur mit äusserster Vorsicht eingesetzt werden (siehe auch «Interaktionen» und «Überdosierung»).

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

### ***Absetzerscheinungen/Entzugssymptome***

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, Diarröh, extremen Angstzuständen, Anspannung, Ruhelosigkeit, Gemütsveränderungen, Konfusion und Irritabilität äussern, die im Zusammenhang mit der zu Grunde liegenden Krankheit stehen. In schweren Fällen können die folgenden Symptome auftreten: Derealisierung, 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.

### ***Gleichzeitige Einnahme von Alkohol/ZNS-dämpfenden Substanzen***

Rivotril sollte nicht gleichzeitig mit Alkohol und/oder mit ZNS-dämpfenden Substanzen eingenommen werden. Eine solche gleichzeitige Anwendung verstärkt potenziell die klinische Wirkung von Rivotril, möglicherweise einschliesslich tiefer Sedierung bis hin zum Koma oder Tod, sowie klinisch relevanter, respiratorischer und/oder kardiovaskulärer Depression. (siehe auch Rubriken «Interaktionen» und «Überdosierung»).

### ***Alkohol-, Drogen- und Arzneimittelmissbrauch in der Vorgeschichte***

Über Missbrauch von Rivotril bei Anhängigkeit von mehreren Suchtmitteln wurde berichtet. Rivotril darf bei Patienten mit bekanntem Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenmissbrauch nur mit äusserster Vorsicht angewendet werden.

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

### ***Psychose und Depression***

Benzodiazepine werden bei psychotischen Erkrankungen nicht als Primärbehandlung empfohlen. Patienten mit einer depressiven oder suizidalen Vorgeschichte sollten unter strenger Beaufsichtigung stehen.

### ***Psychiatrische und «paradoxe» Reaktionen***

Bei der Anwendung von Benzodiazepinen treten bekanntmassen paradoxe Reaktionen auf, zum Beispiel Ruhelosigkeit, Erregtheit, Irritabilität, Aggressivität, Angstzustände, Wahnvorstellungen, Zorn, Alpträume,

Halluzinationen, Psychosen, unangemessenes Verhalten und andere unerwünschte verhaltensbezogene Wirkungen (siehe Rubrik «Post Marketing Daten»). Ist dies der Fall, sollte die Anwendung des Arzneimittels beendet werden. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und Jugendlichen sowie bei älteren Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf. Insbesondere in diesen Altersgruppen ist eine sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich.

#### **Amnesie**

Bei Anwendung von Benzodiazepinen in therapeutischen Dosierungen kann eine anterograde Amnesie auftreten, wobei das Risiko bei höherer Dosierung steigt. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein.

#### **Schlafapnoe**

Benzodiazepine werden wegen möglicher additiver atemdepressiver Wirkungen nicht zur Anwendung bei Patienten mit Schlafapnoe empfohlen. Schlafapnoe scheint bei Epilepsie-Patienten häufiger vorzukommen, deshalb muss in Anbetracht der durch Benzodiazepine induzierten Sedierung und Atmungsdämpfung der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe, dem Beginn von Krampfanfällen und einer postiktalen Hypoxie berücksichtigt werden. Rivotril sollte daher bei Epilepsie-Patienten mit Schlafapnoe nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen gegenüber dem potenziellen Risiko überwiegt.

#### **Erkrankungen der Atemwege**

Bei Patienten mit vorbestehender Erkrankung des respiratorischen Systems (z.B. bei solchen mit chronisch-obstruktiver Lungenkrankheit) ist die Dosierung von Rivotril besonders sorgfältig auf den individuellen Bedarf abzustimmen. Die atemdepressive Wirkung kann bei vorbestehender Atemwegsobstruktion oder Hirnschädigung oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer atemdepressiv wirkender Arzneimittel verstärkt in Erscheinung treten.

#### **Laktoseintoleranz**

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

#### **Porphyrie**

Bei Patienten mit Porphyrie ist Rivotril mit Vorsicht anzuwenden, weil es eine porphyrogene Wirkung haben kann.

#### **Vorsichtsmassnahmen für die Anwendung**

##### **Parenterale Verabreichung**

Bei der i.v. Gabe ist eine Vene mit ausreichend grossem Durchmesser zu wählen und die Injektion muss sehr langsam und unter fortlaufender Überwachung des EEGs und unter 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.

##### **Perorale Einnahme**

Die Tropfen dürfen nie direkt in den Mund eingetropft werden. Nach jedem Öffnen der Flasche ist zu kontrollieren, dass der Tropfer fest im Flaschenhals sitzt.

#### **Interaktionen**

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Arzneimitteln verabreicht werden. Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels zur bestehenden Behandlung eines Patienten sollte die klinische Reaktion stets 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 gleichzeitige Anwendung von Leberenzyminduktoren wie Barbiturate und von Antiepileptika wie Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Lamotrigin und in geringem Umfang auch Valproat kann die Clearance von Clonazepam erhöhen und dessen Plasmakonzentrationen um bis zu 38 % reduzieren.

Rivotril kann Einfluss auf die Konzentration von Phenytoin haben.

Weil sich Clonazepam und Phenytoin gegenseitig beeinflussen, wurde festgestellt, dass die Konzentration von Phenytoin bei gleichzeitiger Anwendung mit Rivotril je nach Dosierung und Patientenfaktoren gleichbleibt, sich erhöht oder sich verringert. Rivotril selbst induziert nicht die Enzyme, die für seine eigene Metabolisierung verantwortlich sind. Abgesehen von CYP3A4 sind die am Metabolismus von Rivotril beteiligten Enzyme nicht klar identifiziert. Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Fluconazol) beeinträchtigen unter Umständen den Metabolismus von Rivotril und führen zu überschüssenden Konzentrationen und Wirkungen.

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

#### *Pharmakodynamische Interaktionen*

Die Kombination von Rivotril mit Valproinsäure kann gelegentlich zu der Ausbildung eines Absence Status führen.

Gesteigerte Nebenwirkungen, wie beispielsweise die Sedierung und kardiorespiratorische Depression, sind ebenfalls 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 den Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Überdosierung».

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

### **Schwangerschaft, Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Rivotril darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, ausser wenn dies eindeutig notwendig ist. Falls Rivotril einer Patientin im gebärfähigen Alter verschrieben wird, ist diese anzuleiten, sich umgehend an ihren Arzt bzw. ihre Ärztin zu wenden, wenn sie schwanger werden möchte oder eine Schwangerschaft vermutet. Es ist zu bedenken, dass eine Schwangerschaft an sich und eine abrupte Beendigung der Behandlung zu einer Verstärkung der Epilepsie führen können.

Clonazepam passiert die Plazentaschranke.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Rivotril unerwünschte Wirkungen auf den Fötus hat (Gaumenspalte, offene Augenlider, Fusion der Sternebrae und Gliedmassendefekte, siehe auch «Präklinische Daten»); es sind jedoch keine kontrollierten Studien am Menschen durchgeführt worden.

Den präklinischen Studien nach ist nicht auszuschliessen, dass Clonazepam angeborene Fehlbildungen hervorrufen kann. Es liegen Fallberichte über Fehlbildungen und mentale Retardierung bei pränatal exponierten Kindern nach Überdosierung und Vergiftung mit Benzodiazepinen vor. Epidemiologische Bewertungen ergaben, dass Antikonvulsiva als Teratogene wirken. Es ist jedoch schwierig, auf der

Grundlage der veröffentlichten epidemiologischen Berichte festzustellen, auf welchen Wirkstoff bzw. welche Wirkstoffkombination Defekte bei Neugeborenen zurückzuführen ist. Es besteht auch die Möglichkeit, dass andere Faktoren, z.B. genetische Faktoren oder die Epilepsie selbst, grössere Bedeutung für die Entstehung von Geburtsfehlern haben als die Arzneimitteltherapie.

Falls die Behandlung mit Rivotril unerlässlich ist, sollte es in der niedrigsten zur Kontrolle des Krampfgeschehens erforderlichen Dosierung angewendet werden. Dies ist vor allem im ersten Trimenon der Schwangerschaft wichtig. Eine Kombination mit anderen Antikonvulsiva ist nach Möglichkeit zu vermeiden.

Sollte Rivotril aus dringlichen Gründen in einem späten Stadium der Schwangerschaft oder während der Entbindung angewendet werden müssen, muss mit entsprechenden Auswirkungen bei dem ungeborenen Kind (z.B. Herzrhythmusstörungen) bzw. bei dem Neugeborenen (z.B. leichte Atmungsinsuffizienz, Hypothermie, Hypotonie und abgeschwächter Saugreflex bzw. Floppy-Infant-Syndrom) gerechnet werden. Kinder von Müttern, die Benzodiazepine während der Schwangerschaft über längere Zeiträume angewendet haben, können eine physische Abhängigkeit entwickeln. Es wurde über Entzugssymptome bei Neugeborenen berichtet.

### **Stillzeit**

In der Stillzeit sollte Rivotril nicht angewendet werden, da es in die Muttermilch übertritt. Bei zwingender Indikation muss 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 Rivotril 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 (siehe Rubriken «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen»).

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse in Bezug auf Rivotril sind den Systemorganklassen der Erkrankungen des Nervensystems und der psychiatrischen Erkrankungen zuzuordnen. Bisher traten bei etwa 50 % der Patienten Benommenheit und bei etwa 30 % der Patienten Ataxie auf. Verhaltensauffälligkeiten wurden in circa 25 % der Patienten beobachtet. Diese unerwünschten Wirkungen sind in der Regel vorübergehend und im Laufe der Behandlung oder bei Reduzierung der Dosierung im Allgemeinen spontan reversibel. Sie können teilweise verhindert werden, indem die Dosis zu Beginn der Behandlung langsam erhöht wird. Falls während der Behandlung mit Rivotril paradoxe Reaktionen auftreten, sollte ein allmähliches Absetzen der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt «Post Marketing Daten»).

Es können Abhängigkeit und Entzugsreaktionen auftreten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Bei Anwendung von Benzodiazepinen in therapeutischer Dosierung kann eine anterograde Amnesie auftreten, wobei das Risiko bei höheren Dosierungen steigt. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein.

Bei Patienten unter Behandlung mit Benzodiazepinen wurde über Stürze und Frakturen berichtet. Das Risiko ist bei gleichzeitiger Anwendung von Sedativa (einschliesslich alkoholischer Getränke) und bei älteren Patienten erhöht.

Es kann eine Atemdepression auftreten, vor allem bei intravenöser Gabe von Rivotril. Dieser Effekt kann durch eine Atemwegsobstruktion oder eine vorbestehende Hirnschädigung und nach Anwendung anderer

Arzneimittel mit atemdepressiver Wirkung verstärkt sein und lässt sich im Allgemeinen durch sorgfältige Anpassung der Dosis an den individuellen Bedarf vermeiden.

Bei Anwendung von Rivotril wurde über Herzversagen, einschliesslich Herzstillstand, berichtet.

Die unerwünschten Wirkungen werden soweit möglich in die folgenden Häufigkeiten eingeteilt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ), <math>\geq 1/10</math>, gelegentlich ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1000$ ), sehr selten ( $< 1/10'000$ ) und Einzelfälle (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die Angaben stammen aus klinischen Studien und der Postmarketing-Erfahrung.

### *Erkrankungen des Immunsystems*

Allergische Reaktionen, in sehr seltenen Fällen anaphylaktischer Schock

### *Psychiatrische Erkrankungen*

Es wurden Gemüts- und Stimmungsstörungen, Konfusion und Desorientierung 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: Unruhe (Agitation), Erregbarkeit, Reizbarkeit, Aggressivität, Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Wahnvorstellungen, Zorn, Albträume, abnormale Träume, Halluzinationen, Psychosen, Hyperaktivität, amnestische Wirkungen mit unangemessenem Verhalten und anderen unerwünschten verhaltensbezogenen Wirkungen. Paradoxe Reaktionen treten bei Kindern und bei älteren Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit auf.

In seltenen Fällen können Veränderungen in Bezug auf Libido und Impotenz auftreten.

Abhängigkeit und Entzugsreaktionen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

In seltenen Fällen Thrombozytopenie

### *Erkrankungen des Nervensystems*

Schläfrigkeit und Benommenheit. Häufig können Konzentrationsdefizite, Müdigkeit (Fatigue), Abgeschlagenheit, Somnolenz, verlangsamte Reaktion, muskuläre Hypotonie, Schwindel und Ataxie auftreten. In seltenen Fällen trat Kopfschmerz auf.

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

Bei bestimmten Formen der Epilepsie ist unter Langzeitbehandlung eine Erhöhung der Anfallshäufigkeit möglich.

Anterograde Amnesie.

### *Augenerkrankungen*

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

Häufig Nystagmus

### *Herzerkrankungen*

Herzversagen einschliesslich Herzstillstand

### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Atemdepression, Angioödem, Larynxödem, Schmerzen im Brustkorb

### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

In seltenen Fällen Übelkeit und epigastrische Symptome

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

In seltenen Fällen Urtikaria, Pruritus, Hauthausschlag, vorübergehender Haarausfall und Pigmentierungsveränderungen

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Muskelhypotonie, häufig Muskelschwäche

Diese Wirkungen sind in der Regel vorübergehend und im Lauf der Behandlung oder bei Reduzierung der Dosierung im Allgemeinen spontan reversibel. Sie können teilweise verhindert werden, indem die Dosis zu Beginn der Behandlung langsam erhöht wird.

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

In seltenen Fällen Harninkontinenz

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

In seltenen Fällen erektil Dysfunktion

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Entzugserscheinungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Wenn die Injektion schnell durchgeführt wird oder der Venendurchmesser zu klein ist, besteht das Risiko einer Thrombophlebitis, die wiederum zu einer Thrombose führen kann.

Aufgrund des Vorhandenseins von Benzylalkohol können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

#### *Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen*

Stürze und Frakturen

#### *Kinder und Jugendliche*

##### *Endokrine Erkrankungen*

Es wurde über Einzelfälle einer reversiblen verfrühten Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale bei Kindern (unvollständige Pubertas praecox) berichtet.

##### *Psychiatrische Erkrankungen*

Das Auftreten paradoxer Reaktionen ist bei Kindern (und älteren Personen) wahrscheinlicher.

#### *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums*

Bei Säuglingen und Kleinkindern kann Rivotril zu einer erhöhten Bildung von Speichel und zu einer Überproduktion von Bronchialsekret führen. Daher ist mit besonderer Aufmerksamkeit auf die Aufrechterhaltung freier Atemwege zu achten.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

#### **Überdosierung**

## *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. Bei Patienten können bei supratherapeutischen Plasmakonzentrationen vermehrt Krampfanfälle auftreten (siehe Rubrik «Pharmakokinetik, Absorption»). Die atemdepressive Wirkung von Benzodiazepinen kann bestehende Atemwegserkrankungen verstärken, und daher ist diese Wirkung bei Patienten mit Atemwegserkrankung der Atemorgane gravierender.

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 Benzodiazepinantagonisten 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 Benzodiazepinantagonisten Anexate® (Wirkstoff: Flumazenil) ist nicht angezeigt bei Patienten mit Epilepsie, die Benzodiazepine zur Behandlung erhalten. Die Antagonisierung der Benzodiazepinwirkung kann bei solchen Patienten zur Auslösung von Konvulsionen führen.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

### *ATC-Code*

N03AE01

### *Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik*

Clonazepam verfügt über pharmakologische Eigenschaften, die auch allen anderen Benzodiazepinen eigen sind, beispielsweise über sedierende, muskelrelaxierende, anxiolytische und insbesondere krampflösende Wirkungen.

Die zentralen Wirkungen von Benzodiazepinen werden durch eine Verstärkung der GABAergen Neurotransmission an inhibitorischen Synapsen vermittelt. Bei Vorhandensein von Benzodiazepinen ist die Affinität des GABA-Rezeptors für den Neurotransmitter aufgrund einer positiven allosterischen Modulation erhöht, was zu einer verstärkten Wirkung von freigesetzter GABA auf den postsynaptischen Chloridionenstrom durch die Membran führt.

Es liegen ferner tierexperimentelle Daten vor, die einen Effekt von Clonazepam auf Serotonin zeigen. Tierexperimentelle Daten und elektroenzephalographische Untersuchungen beim Menschen haben gezeigt, dass Clonazepam viele Arten von paroxysmaler Aktivität rasch unterdrückt, beispielsweise die Spike-Wave-Entladung bei Absencen (Petit-mal-Anfälle), den Slow-Spike-Wave-Komplex, den generalisierten Spike-Wave-Komplex, Spitzen (Spikes) in der Temporalregion oder woanders lokalisiert sowie unregelmässige Spikes und Wellen (Waves).

Generalisierte EEG-Anomalien werden regelmässiger unterdrückt als fokale Anomalien. Demzufolge zeigt Clonazepam eine Wirkung bei generalisierten und fokalen Epilepsien.

### 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 innerhalb 1-4 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Absorptionshalbwertszeit beträgt etwa 25 Minuten. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt im Mittel bei ungefähr 90 % nach oraler Anwendung, wobei es grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten gibt. 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.

Bei den meisten Patienten mit Steady-State-Plasmakonzentrationen über 100 ng/ml entwickelten sich starke toxische Wirkungen, einschliesslich einer erhöhten Anfallshäufigkeit.

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 Körperfeste 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-Aminoclonazepam und durch N-Acetylierung zu 7-Acetamidoclonazepam umgewandelt. Ausserdem erfolgt eine Hydroxylierung an der C-3-Position. An der Nitroreduktion von Clonazepam zu pharmakologisch inaktiven oder schwach aktiven 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 Eliminationshalbwertzeit liegt zwischen 30-40 Stunden und ist unabhängig von der Dosis. Die Clearance beträgt fast 55 ml/min unabhängig vom Geschlecht. Jedoch gingen die gewichtsnormalisierten Werte mit steigendem Körpergewicht zurück.

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.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Niereninsuffizienz*

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

#### *Leberinsuffizienz*

Die Plasmaproteinbindung von Clonazepam bei zirrhotischen Patienten unterscheidet sich wesentlich von der bei gesunden Personen (freier Anteil  $17,1 \pm 1,0\%$  vs  $13,9 \pm 0,2\%$ ).

Obgleich der Einfluss einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Clonazepam nicht weiter untersucht wurde, zeigt die Erfahrung mit einem anderen eng verwandten Nitrobenzodiazepin (Nitrazepam), dass die Clearance von ungebundenem Clonazepam bei Leberzirrhose eventuell reduziert ist.

#### *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. Die pharmakologischen Wirkungen von Benzodiazepinen scheinen bei älteren Patienten stärker zu sein als bei jüngeren Patienten, selbst bei ähnlichen Benzodiazepin-Plasmakonzentrationen. Möglicherweise ist dies bedingt durch altersbedingte Veränderungen der Wirkstoff-Rezeptor-Interaktionen, Post-Rezeptor-Mechanismen und der Organfunktion.

#### *Pädiatrische Patienten*

Insgesamt ist die Eliminationskinetik bei Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Nach Gabe therapeutischer Dosen an Kinder (0,03-0,11 mg/kg) lagen die Serumkonzentrationen im gleichen Bereich (13-72 ng/ml) wie die wirksamen Konzentrationen bei Erwachsenen.

Bei Neugeborenen führte die Gabe von 0,10 mg/kg am Ende einer kurzen Infusion zu Konzentrationen von 28-117 ng/ml, die 30 Minuten später auf 18-60 ng/ml gesunken waren; diese wurden ohne nennenswerte Nebenwirkungen vertragen. Die Clearancewerte bei Neugeborenen sind vom postnatalen Alter abhängig.

Für die Halbwertszeit der Eliminierung bei Neugeborenen liegen die Werte in derselben Größenordnung wie die für Erwachsenen gefundenen Grenzen.

Bei Kindern wurden Clearancewerte von 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (Altersgruppe 2-18 Jahre) und 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (Altersgruppe 7-12 Jahre) berichtet; diese Werte reduzierten sich mit steigendem Körpergewicht. Eine ketogene Ernährung bei Kindern hat keinen Einfluss auf die Clonazepamkonzentration.

## **Präklinische Daten**

### *Karzinogenität*

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 vermittelte ergaben keine genotoxischen Wirkungen von Clonazepam.

### *Reproduktionstoxizität*

Untersuchungen zur Fertilität und allgemeinen Reproduktionsfähigkeit von Ratten ergaben eine Abnahme 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 der Flasche noch 120 Tage bei Raumtemperatur (15–25 °C) 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.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

### *Hinweise für die Handhabung*

Das Konzentrat zu 1 ml mit 1 mg Wirkstoff darf nur nach Zusatz von 1 ml Verdünnungsmittel verwendet werden um lokale Irritationen der Venen zu verhindern. Die Injektionsspritze enthält dann eine gebrauchsfertige Injektionslösung von 2 ml mit 1 mg Wirkstoff (Konzentration: 0,5 mg / ml). 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 von PVC, PUR und Silikon adsorbiert werden. Es wird deshalb empfohlen, dass alternative Materialien verwendet werden. Falls Infusionsbeutel aus PVC oder Infusionssets aus PUR oder Silikon 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 (Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung), 37757 (Tabletten), 37758 (Tropfen zum Einnehmen) (Swissmedic)

## **Packungen**

*Rivotril Tropfen zum Einnehmen:*

Glasflasche mit 10 ml Lösung: 1 [B]

*Rivotril Tabletten:*

0,5 mg Tabletten (Bruchrille): 50 [B]

2,0 mg Tabletten (Kreuzbruchrille): 100 [B]

*Rivotril Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung (Doppel-Ampullen): 5 [B]*

Ampullen mit 1 ml Konzentrat und

Ampullen mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke

## **Zulassungsinhaberin**

CPS Cito Pharma Services GmbH, 8610 Uster

## **Stand der Information**

Oktober 2019