# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ривотрил 2 mg таблетки

Rivotril 2 mg tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество:

Всяка таблетка Ривотрил от 2 mg съдържа 2 mg клоназепам *(clonazepam).*

Помощно вещество с известно действие: лактоза, безводна.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Ривотрил таблетки от 2 mg са цилиндрични, плоски, бели до бледожълтеникави таблетки, с надпис ROCHE 2. от едната страна и с делителна черта под форма на кръст от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две или четири равни дози.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

### Епилепсия

Ривотрил е показан предимно като допълваща терапия или при рефрактерни случаи при повечето форми на епилепсия, особено абсанси, включително атипични абсанси; синдром на Lennox-Gastaut, миоклонични и атонични пристъпи. При инфантилни спазми (включително синдром на West) и тонично-клонични гърчове е показан само като допълваща терапия или при рефрактерни случаи.

### Паническо разстройство

Ривотрил е показан за лечение на паническо разстройство със или без агорафобия.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката на Ривотрил трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от клиничния отговор и поносимостга на пациента.

Стандартна дозировка при епилепсия

***Възрастни***

За да се избегнат нежелани реакции в началото на лечението, е важно лечението с Ривотрил да започне с ниска доза и да се повишава постепенно дневната доза до достигане на поддържащата доза, подходяща за отделния пациент. Таблетките от 0,5 mg улесняват прилагането на по-ниски дневни дози при възрастни в началните етапи от лечението.

Началната доза не трябва да надхвърля 1,5 mg/дневно, разделена на 3 приема. Дозата може да се повишава с 0,5 mg на всеки три дни, докато пристъпите бъдат адекватно контролирани или нежеланите реакции не допускат по-нататъшно увеличаване. Поддържащата доза трябва да бъде определена индивидуално за всеки пациент, в зависимост от отговора. Обикновено поддържаща доза от 3-6 mg на ден е достатъчна. Максималната терапевтична доза за възрастни е 20 mg дневно и не трябва да се надхвърля.

Дневната доза трябва да бъде разделена на 3 еднакви дози. Ако дозите не са еднакво разделени, най-голямата доза трябва да се прилага преди лягане. Към поддържаща доза трябва да се премине след 1-3 седмици лечение. След преминаване на поддържаща доза дневната доза може да се дава еднократно вечер.

Едновременното приложение на повече от едно антиепилептично лекарство е честа практика при лечение на епилепсия. Преди да се добави Ривотрил към съществуващата антиконвулсивна схема, трябва да се има предвид, че употребата на няколко продукта с антиконвулсивно действие може да доведе до засилване на нежеланите реакции. Може да се наложи корекция на дозата на всеки от лекарствените продукти за постигане на оптимален ефект. Ако при пациенти, лекувани с Ривотрил, се развие епилептичен статус, може да се премине към парентерална (интравенозна) форма за контрол на състоянието.

*Деца*

Началната доза за кърмачета и деца на възраст до 10 години (или до 30 kg телесно тегло) е 0,01-0,03 mg/kg дневно, приложена в 2-3 разделени дози. Дозата трябва да се увеличава с не повече от 0,25-0,5 mg всеки трети ден до достигане на дневна поддържаща доза приблизително 0,1 mg/kg телесно тегло, или до контролиране на гърчовете, или изключване на възможността за по-нататъшно увеличение поради засилване на нежеланите реакции. Максималната дневна доза при деца е 0,2 mg/kg телесно тегло и не трябва да се надхвърля.

Въз основа на установените дозировки за деца до 10-годишна възраст и възрастни при деца между 10 и 16 години може да се препоръча следната дозировка: Началната доза е 1-1,5 mg/дневно, приложена в 2-3 разделени дози. Дозата може да се увеличава с 0,25-0,5 mg всеки трети ден до достигане на индивидуалната поддържаща доза (обикновено 3-6 mg/дневно).

Дозировка при паническо разстройство

*Възрастни*

Началната доза за възрастни с паническо разстройство е 0,25 mg два пъти дневно (0,5 mg/дневно).

Увеличаване до 0,5 mg два пъти дневно (1 mg/дневно) може да се направи след 3 дни. Следващото увеличаване на дозата трябва да се направи на интервали от 3 дни, докато паническото разстройство бъде контролирано или нежеланите реакции не допускат по­нататъшно увеличаване на дозата.

Обичайната поддържаща доза е 1 mg два пъти дневно (2 mg/дневно). В изключителни случаи може да се предпише максимална доза 2 mg два пъти дневно ( 4mg/дневно).

След като се постигне стабилна доза, пациентите могат да преминат на доза веднъж дневно която обикновено се приема преди лягане.

*Продължителност на лечението:*

Поддържащо лечение се препоръчва в продължение най-малко на 12-24 месеца, а в някои случаи за неопределено време. След най-малко 1-годишно повлияване трябва да се направи опит за постепенно прекратяване на лечението с намаляване на дозата с 0,25 mg на всеки 3 дни, докато лекарството се спре напълно, и за последващо проследяване на пациента.

Пациентите, при които се наблюдава рецидив, трябва отново да започнат приема на лекарството.

***Пациенти в старческа възраст***

Пациентите в старческа възраст са особено чувствителни към ефектите на централните депресанти и при тях може да се появи объркване. При пациентите в старческа възраст трябва да се използва възможно най-ниската доза и да се подходи с изключително внимание при постепенното повишаване на дозата. Препоръчва се началната доза Ривотрил да не надхвърля 0,5 mg/дневно.

***Бъбречно увреждане***

Безопасността и ефикасността на клоназепам при пациенти с бъбречно увреждане не е проучена, но въз основа на фармакокинетичните данни не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

***Чернодробно увреждане***

Пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се лекуват с клоназепам (вж. точка 4.3). Пациентите с леко до умерено тежко чернодробно увреждане трябва да получават възможно най-ниската доза.

***Педиатрична популация***

Безопасността и ефикасността на клоназепам за лечение на паническо разстройство при деца не е проучена.

### **Начин на приложение**

Таблетките Ривотрил 2 mg могат да се разделят на две равни половини или на четвъртини, за да се улесни дозирането. Делителната черта *върху* таблетките улеснява прилагането на по- ниски дневни дози. За да разчупите таблетката, дръжте я с делителната черта нагоре и натиснете надолу.

Ефектът на еднократна перорална доза Ривотрил започва да се проявява в рамките на 30-60 минути и се запазва 6-8 часа при деца и 8-12 часа при възрастните.

## 4.3. Противопоказания

Ривотрил е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към клоназепам или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, и при пациенти с тежка дихателна недостатъчност или тежко чернодробно увреждане, тъй като бензодиазепините могат да ускорят развитието на чернодробна енцефалопатия.

Ривотрил таблетки е противопоказан за лечение на паническо разстройство при пациенти с анамнеза за сънна апнея.

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на лечението с клоназепам може да се наблюдава известна загуба на ефект.

*Чернодробно увреждане*

Бензодиазепините могат да допринесат за ускорено развитие на чернодробна енцефалопатия при тежко чернодробно увреждане. Необходимо е специално внимание, когато Ривотрил се прилага при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3).

*ЦНС, психоза и депресия*

Ривотрил трябва да се използва с особено внимание при пациенти с атаксия.

Бензодиазепини не се препоръчват за начално лечение на психични заболявания.

Пациенти с анамнеза за депресия и/или опити за самоубийство трябва да са под строго наблюдение.

*Миастения гравис*

Както при всяко вещество с потискащи ЦНС и/или мускулно-релаксиращи свойства, е необходимо особено внимание при приложение на Ривотрил при пациенти с миастения гравис.

*Едновременна употреба с алкохол/депресанти на ЦНС*

Едновременната употреба на Ривотрил с алкохол или/и депресанти на ЦНС трябва да се избягва, тъй като има потенциал за засилване на клиничните ефекти на Ривотрил включително тежка седация, която може да доведе до кома или смърт, клинично значима респираторна и/или сърдечносъдова депресия (вж. точки 4.5 и 4.9).

Ривотрил трябва да се използва с особено внимание в случай на остра интоксикация с алкохол или лекарства.

*Психични и „парадоксални“ реакиии*

Известни са парадоксални реакции като безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, тревожност, заблуда, гняв, кошмари, халюцинации, психози, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции при употреба на бензодиазепини (вж. точка 4.8). Ако настъпят такива реакции, употребата на лекарството трябва да се преустанови. Парадоксални реакции е по-вероятно да се появят при деца и хора в старческа възраст.

*Амнезия*

При употреба на бензодиазепини в терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава при по-високи дози.

*Сънна апнея*

Бензодиазепините не се препоръчват за употреба при пациенти със сънна апнея поради възможни адитивни ефекти върху респираторната депресия. Поради това, перорално приложен Ривотрил не трябва да се използва за лечение на паническо разстройство при пациенти със сънна апнея. При остра паническа атака може да се използва парентерално приложен Ривотрил само ако пациентът се наблюдава внимателно (вж. точка 4.3). Сънна апнея е по-честа при пациенти с епилепсия, а връзката между сънна апнея, поява на пристъп и постиктална хипоксия трябва да се има предвид по отношение на седацията, индуцирана от бензодиазепини и респираторната депресия. Поради това, Ривотрил трябва да се използва при пациенти с епилепсия със сънна апнея само когато очакваната полза надхвърля потенциалния риск.

*Респираторни нарушения*

Дозировката на Ривотрил трябва да се адаптира внимателно спрямо индивидуалните нужди при пациенти с предшестващо заболяване на дихателната система (напр. хронична обструктивна белодробна болест).

*Епилепсия*

Дозировката на Ривотрил трябва да се адаптира внимателно спрямо индивидуалните нужди при пациенти, подложени на лечение с други централно действащи лекарства или антиконвулсанти (антиепилептични средства) (вж. точка 4.5).

Антиконвулсанти, включително Ривотрил не трябва да се преустановяват рязко при пациенти с епилепсия, тъй като това може да доведе до епилептичен статус. Когато, по преценка на лекаря, настъпи необходимост от намаляване на дозата или преустановяване на лечението, това трябва да се направи постепенно.

*Непоносимост* *към* *лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

*Порфирия*

Ривотрил трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия, тъй като може да има порфирогенен ефект.

*Лекарствена злоупотреба и зависимост*

У потребата на бензодиазепини може да доведе до развитие на физическа и психологична зависимост от тези лекарствени продукти (вж. точка 4.8). Рискът от зависимост нараства с дозата и продължителността на лечението, като е по-голям и при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или лекарства. Злоупотреба се съобщава при наркомани. Ривотрил трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с анамнеза за злоупотреба с алкохол и/или лекарства.

След като веднъж се развие физическа зависимост, внезапното прекратяване на лечението ще бъде съпроводено със симптоми на отнемане. По време на продължително лечение симптоми на отнемане може да се развият след дълъг период на употреба, особено при високи дози или ако дневната доза се намали бързо или лечението внезапно се преустанови. Симптомите включват: тремор, изпотяване, възбуда, нарушения на съня и тревожност, главоболие, диария, мускулна болка, изключителна тревожност, напрежение, безпокойство, промени в настроението, объркване, раздразнителност и епилептични гърчове, които може да са свързани с основното заболяване. В тежки случаи може да възникнат следните симптоми: дереализация, деперсонализация, хиперакузис, скованост и изтръпване на крайниците, свръхчувствителност към светлина, шум и физически контакт или халюцинации. Тъй като рискът от симптоми на отнемане е по-голям след внезапно преустановяване на лечението, внезапното прекъсване на лекарството трябва да се избягва и лечението (дори и само с кратка продължителност) трябва да се прекратява чрез постепенно намаляване на дневната доза.

Старческа възраст

Фармакологичните ефекти на бензодиазепините са по-изразени при пациенти в старческа възраст в сравнение с по-млади възрастни, дори при едни и същи плазмени концентрации, вероятно поради свързани с възрастта промени във взаимодействията лекарство-рецептор пострецепторни механизми и органна функция.

Педиатрична популация

При кърмачета и малки деца Ривотрил може да причини хиперсаливация и засилване на бронхиалната секреция (вж. точка 4.8). Поради това, трябва да се обърне специално внимание на поддържането на проходимостта на дихателните пътища.

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ривотрил може да се прилага едновременно с едно или повече антиепилептични лекарства. Вероятността за фармакокинетични взаимодействия с тези лекарства е малка. Въпреки това, добавянето на още едно лекарство към схемата на лечение на пациента трябва да включва внимателна оценка на повлияването от лечението, защото е по-вероятно да настъпят нежелани реакции, като седация и апатия. В такива случаи дозата на всяко лекарство трябва да се коригира, за да се достигне оптималния желан ефект.

***Фармакокинетични лекарствени взаимодействия***

Антиепилептичните лекарства фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, ламотрижин и в по- малка степен валпроат могат да повишат клирънса на клоназепам, като по този начин намаляват плазмените му концентрации с до 38% по време на комбинираното лечение.

Ривотрил има потенциал да влияе върху концентрациите на фенитоин. Поради двупосочното естество на взаимодействието клоназепам-фенитоин, нивата на фенитоин остават непроменени, повишени или понижени при едновременно приложение с Ривотрил, в зависимост от приложението и особеностите на пациента.

Ривотрил сам по себе си не индуцира ензимите, участващи в собствения му метаболизъм. Ензимите, участващи в метаболизма на

Ривотрил, не са ясно идентифицирани, но включват CYP3A4. Инхибиторите на CYP3A4 (напр. флуконазол) могат да нарушат метаболизма на Ривотрил и да доведат до повишени концентрации и ефекти.

Селективните инхибитори на обратното залавяне на серотонина сертралин (слаб CYP3A4 индуктор), флуоксетин (CYP2D6 инхибитор) и антиепилептичното лекарство фелбамат (CYP2C19 инхибитор, CYP3A4 индуктор) не повлияват фармакокинетиката на клоназепам, когато се прилагат едновременно.

***Фармакодинамични лекарствени взаимодействия***

Комбинирането на Ривотрил с валпроева киселина може понякога да предизвика епилептичен статус petit mal (малки припадъци).

Може да се наблюдават и засилени нежелани реакции, като седация и кардиореспираторна депресия, когато Ривотрил се прилага едновременно с депресанти с централно действие, включително алкохол.

Алкохолът трябва да се избягва при пациенти, получаващи Ривотрил (вж. точка 4.4).

Вижте точка 4.9 „Предозиране” за предупреждение за други депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

При комбинирана терапия с лекарства с централно действие, дозата на всяко лекарство трябва да се коригира, за да се постигне оптимален ефект.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Резултатите от предклиничните проучвания не изключват възможността клоназепам да предизвиква появата на вродени малформации. Епидемиологичните оценки показват, че има данни, според които може да се приеме, че антиконвулсивните лекарства имат тератогенен ефект. В същото време публикуваните епидемиологични данни не дават възможност да се прецени кои лекарства или комбинации от лекарства причиняват дефекти при новороденото. Възможно е и други фактори, напр. генетични фактори, или самото епилептично състояние, да играят по-съществена роля от медикаментозното лечение за формирането на вродени дефекти. При тези обстоятелства, лекарственият продукт трябва да се прилага при бременни жени само ако потенциалната полза за майката превишава риска за плода.

По време на бременност Ривотрил може да се прилага само при категорични показания. Приложението на високи дози в последния триместър на бременността или по време на раждане може да предизвика нарушения в сърдечния ритъм на нероденото дете или хипотермия, хипотония, лека форма на потискане на дишането и незадоволително хранене на новороденото. Трябва да се има предвид, че самата бременност, а и рязкото прекъсване на лечението, могат да причинят обостряне на епилепсията.

Има единични случаи на симптоми на отнемане при новородени след употреба на бензодиазепини.

### Кърмене

Въпреки че само малки количества от активното вещество на Ривотрил преминават в кърмата, жените, които провеждат лечение с този лекарствен продукт, не трябва да кърмят. Ако съществуват категорични показания за лечение с Ривотрил, кърменето трябва да се преустанови.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори ако се приема според указанията, клоназепам може да забави реакциите до такава степен, че да повлияе на способността за шофиране или работа с машини. Този ефект се засилва при употреба на алкохол.

Ето защо шофирането, работата с машини и други опасни дейности трябва като цяло да се избягват, или поне това да става в първите няколко дни след започване на лечението. Решението трябва да се вземе от лекуващия лекар и трябва да се основава на индивидуалното повлияване на пациента от лечението и използваната дозировка (вж. точки 4.5 и 4.8).

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Табличен списък на нежеланите реакции

***Паническо разстройство***

В таблица 1 по-долу са представени данни от 3 плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 477 пациенти на активно лечение.

Включени са нежелани реакции, възникващи с честота ≥ 5% от пациентите в поне една от групите на активно лечение.

**Таблица 1: Нежелани реакции, настъпващи при ≥ 5% от пациентите с паническо разстройство в най-малко една от групите на активно лечение**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Нежелана реакция** | **Плацебо (%) (n = 294)** | **1 до**  **<2 mg/дневно**  **(%)**  **(n = 129)** | **2 до**  **<3 mg/дневно**  **(%)**  **(n = 113)** | **>3 mg/дневно (%) (n = 235)** |
| Сънливост | 15,6 | 42,6 | 58,4 | 54,9 |
| Главоболие | 24,8 | 13,2 | 15,9 | 21,3 |
| Инфекция на горните дихателни пътища | 9,5 | 11,6 | 12,4 | 11,9 |
| Умора | 5,8 | 10,1 | 8,8 | 9,8 |
| Грип | 7,1 | 4,7 | 7,1 | 9,4 |
| Депресия | 2,7 | 10,1 | 8,8 | 9,4 |
| Световъртеж | 5,4 | 5,4 | 12,4 | 8,9 |
| Раздразнителност | 2,7 | 7,8 | 5,3 | 8,5 |
| Безсъние | 5,1 | 3,9 | 8,8 | 8,1 |
| Атаксия | 0,3 | 0,8 | 4,4 | 8,1 |
| Загуба на равновесие | 0,7 | 0,8 | 4,4 | 7,2 |
| Гадене | 5,8 | 10,1 | 9,7 | 6,8 |
| Нарушена координация | 0,3 | 3,1 | 4,4 | 6,0 |
| Замаяност | 1,0 | 1,6 | 6,2 | 4,7 |
| Синузит | 3,7 | 3,1 | 8,0 | 4,3 |
| Нарушена концентрация | 0,3 | 2,3 | 5,3 | 3,8 |

В таблица 2 са изброени нежелани лекарствени реакции при всички показания, съобщени в условията на постмаркетингова употреба.

Таблица 2: Нежелани реакции от постмаркетинговата употреба

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системо - органен клас** | **Нежелана реакция** | **Честота** |
| *Нарушения на имунната система* | Алергични реакции; Анафилаксия | Неизвестна |
| *Психични нарушения"* | Емоционални разстройства и промени в настроението;  Обърканост; Дезориентация; Депресия\*;  Парадоксални реакции\*: безпокойство, възбуда, раздразнителност, агресивност, нервност, враждебност, тревожност, нарушения на съня, заблуда, гняв, кошмари, патологични сънища, халюцинации, психози, хиперактивност, неадекватно поведение и други нежелани поведенчески реакции;  Промени в либидото;  Зависимост и симптоми на отнемане | Неизвестна |
| *Нарушения на нервната система\** | Нарушена концентрация\*;  Сънливост\*;  Забавени реакции ;  Мускулна хипотония ;  Замаяност\*;  Атаксия\*;  Главоболие;  Дизартрия\*;  Намалена координация на движенията\*;  Антероградна амнезия ;  Амнезия\*  Увеличена честота на пристъпите  Нистагъм | Неизвестна |
| *Нарушения на очите* | Нарушения на зрението (диплопия)\* | Неизвестна |
| *Нарушения на ендокринната система* | Непълен преждевременен пубертет\*\* | Неизвестна |
| *Сърдечни нарушения* | Сърдечна недостатъчност;  Сърдечен арест | Неизвестна |
| *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения* | Респираторна депресия\*;  Хиперсаливация\*\*;  Повишена бронхиална секреция\*\* | Неизвестна |
| *Стомашно-чревни нарушения* | Гадене;  Епигастрален дискомфорт | Неизвестна |
| *Нарушения на кожата и подкожната тъкан* | Уртикария;  Сърбеж;  Обрив;  Преходна алопеция;  Промени в пигментацията | Неизвестна |
| *Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан* | Мускулна слабост\* | Неизвестна |
| *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища* | Инконтиненция на урината | Неизвестна |
| *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата* | Еректилна дисфункция | Неизвестна |
| *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | Умора\* | Неизвестна |
| *Изследвания* | Намален брой тромбоцити | Неизвестна |
| *Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции* | Падания ;  Фрактури\* | Неизвестна |

\*Вижте „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу

\*\*Вижте „Педиатрична популация“ по-долу

Описание на избрани нежелани реакции

*Психични нарушения*

При пациенти, лекувани с Ривотрил, може да се появи депресия, но тя може да е свързана и с основното заболяване.

Парадоксални реакции е по-вероятно да се появят при деца и хора в старческа възраст. Ако настъпят парадоксални реакции, употребата на Ривотрил трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

*Нарушения на нервната система*

Може да се наблюдават: нарушена концентрация, сънливост, забавени реакции, мускулна хипотония, замаяност, атаксия. Тези нежелани реакции възникват сравнително често, обикновено са преходни и изчезват спонтанно в хода на лечението, или при намаляване на дозата. Тяхната поява частично може да се предотврати чрез бавно повишаване на дозата в началото на лечението (вж. точка 4.2).

Може да настъпят обратими нарушения като дизартрия, намалена координация на движенията, атаксия и нистагъм, особено при продължително лечение или високи дози. При употреба на бензодиазепини в терапевтични дози може да настъпи антероградна амнезия, като рискът се увеличава с повишаване на дозата (вж. точка 4.4). Амнестичните

ефекти може да са свързани с неадекватно поведение.

При някои форми на епилепсия е възможно да се повиши честотата на пристъпите при продължително лечение.

*Нарушения на очите*

Може да възникнат обратими нарушения на зрението (диплопия), особено при продължително лечение или високи дози.

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Може да настъпи респираторна депресия, предимно при интравенозно приложение на клоназепам. Този ефект може да се засили от съществуваща обструкция на дихателните пътища или увреждане на мозъка, или съпътстващо приложение на други лекарства, които потискат дишането. Като правило, този ефект може да се избегне чрез внимателно адаптиране на дозата спрямо индивидуалните нужди (вж. точка 4,4).

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Мускулна слабост като нежелана реакция се наблюдава сравнително често, обикновено е преходна и изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Тя може да бъде частично предотвратена чрез бавно повишаване на дозата в началото на лечението.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Умора като нежелана реакция се наблюдава сравнително често, обикновено е преходна и изчезва спонтанно в хода на лечението или при намаляване на дозата. Тя може да бъде частично предотвратена чрез бавно повишаване на дозата в началото на лечението.

*Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции*

Има съобщения за падания и фрактури при употреба на бензодиазепини. Рискът е по-висок при съпътстваща употреба на седативи (включително алкохолни напитки) и при хора в старческа възраст.

*Педиатрична популаиия*

Има съобщения за изолирани случаи на обратимо преждевременно развитие на вторични полови белези при деца (непълен преждевременен пубертет).

При кърмачета и малки деца Ривотрил може да причини хиперсаливация и засилване на бронхиалната секреция (вж. точка 4.4). Поради това, трябва да се обърне специално внимание на поддържането на проходимостта на дихателните пътища.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

### *Симптоми*

Бензодиазепините обикновено предизвикват сънливост, атаксия, дизартрия и нистагъм Предозирането на Ривотрил рядко е животозастрашаващо, ако лекарството се приема самостоятелно, но може да доведе до арефлексия, апнея, хипотония, кардио-респираторна депресия и кома. Ако възникне кома, тя обикновено продължава няколко часа, но може да бъде по-протрахирана и циклична, особено при пациенти в старческа възраст. При пациенти е повишени плазмени концентрации може да се наблюдава повишена честота на гърчове (вж. точка 5.2). Потискащите ефекти на бензодиазепините върху дишането са по-сериозни при пациенти с респираторно заболяване.

Бензодиазепините засилват ефектите на другите депресанти на централната нервна система, включително алкохол.

### *Лечение*

Проследяват се жизнените признаци на пациента и се предприемат поддържащи мерки според клиничното състояние на пациента. По-специално, пациентите може да се нуждаят от симптоматично лечение на кардио-респираторните ефекти или ефектите върху централната нервна система.

По-нататъшната абсорбция трябва да се предотврати по подходящ начин, напр. лечение с активен въглен до 1-2 часа. Ако се използва активен въглен, абсолютно задължителна е защитата на дихателните пътища при сънливи пациенти. В случай на смесено отравяне може да се има предвид стомашна промивка, но не като рутинна мярка.

Ако депресията на ЦНС е тежка, трябва да се има предвид употребата на флумазенил, бензодиазепинов антагонист. Той трябва да се прилага само в условията на стриктно наблюдение. Той има кратък полуживот (около час), поради това пациентите, на които е приложен флумазенил, ще трябва да се проследяват след отзвучаването на неговите ефекти. Флумазенил трябва да се прилага изключително предпазливо при наличие на лекарства, които намаляват гърчовия праг (напр. трициклични антидепресанти). Да се направи справка с Кратката характеристика на флумазенил за допълнителна информация относно правилната употреба на това лекарство.

### ***Внимание***

Бензодиазепиновият антагонист флумазенил не е показан при пациенти с епилепсия, които са лекувани с бензодиазепини. Антагонизирането на бензодиазепиновия ефект може да провокира гърчове при такива пациенти.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Бензодиазепинови производни, АТС код: N03AE01.

Клоназепам проявява фармакологични свойства, характерни за бензодиазепините и включват антиконвулсивно, седативно, миорелаксиращо и анксиолитично действие.

Централното действие на бензодиазепините се медиира чрез усилване на GABA-ергичната невротрансмисия в инхибиторните синапси. В присъствието на бензодиазепини афинитетът на GABА рецептора за невротрансмитера се усилва чрез положителна алостерична модулация, което води до засилено действие на освободената GABA върху постсинаптичния трансмембранен поток на хлорни йони.

Има данни от проучвания с животни, които показват ефект на клоназепам върху серотонина. Данните при животни и електроенцефалографските изследвания при хора показват, че клоназепам потиска много от видовете пароксизмална активност, включително пиковете и вълните при абсанси (petit mal), бавни пик - вълна комплекси, пикове с темпорална или друга локализация, както и неправилни пикове и вълни.

Генерализираните промени в ЕЕГ се потискат по-добре в сравнение с огнищните аномалии.

Според резултатите от тези проучвания клоназепам има благоприятен ефект при генерализирана и огнищна епилепсия.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Клоназепам се абсорбира бързо и почти напълно след перорално приложение на Ривотрил таблетки. Максимална плазмена концентрация на клоназепам при повечето случаи се достига един до четири часа след перорален прием. Абсорбционният полуживот е приблизително 25 минути. Абсолютната бионаличност е около 90% с големи разлики между индивидите.

Плазмените концентрации на клоназепам в стационарно състояние при схема на прилагане веднъж дневно са 3 пъти по-високи от тези след единична перорална доза. Прогнозираните съотношения на кумулиране за схемите на прилагане два пъти и три пъти дневно са съответно 5 и 7. След многократни перорални дози от 2 mg три пъти дневно стационарните плазмени концентрации на клоназепам преди дозата са средно 55 ng/ml. Съотношението плазмена концентрация-доза на клоназепам е линейно. Таргетните антиконвулсивни плазмени концентрации на клоназепам варират от 20 до 70 ng/ml. Тежки токсични ефекти, включително повишена честота на гърчове, се развиват при повечето пациенти със стационарни плазмени концентрации над 100 ng/ml. При пациенти с паническо разстройство ефективните концентрации на клоназепам за намаляване на честотата на паническите атаки са около 20 ng/ml.

### Разпределение

Клоназепам се разпределя много бързо в различните органи и тъкани, с преимущество в мозъчните структури.

Полуживотът на разпределение е приблизително 0,5-1 час. Обемът на разпределение е 3 1/kg. Свързването с плазмените протеини е 82-86%.

### Биотрансформация

Клоназепам се метаболизира екстензивно чрез редукция до 7-амино-клоназепам и чрез N- ацетилиране до 7-ацетамидо-клоназепам. Наблюдава се и хидроксилиране при С-3 позиция. Чернодробният цитохром P-450 ЗА4 е свързан с нитроредукцията на клоназепам до фармакологично неактивни или слабо активни метаболити.

Метаболитите се откриват в урината под формата на свободни или конюгирани (глюкуронидни и сулфатни) съединения.

### Елиминиране

Средният елиминационен полуживот е 30-40 часа и не зависи от дозата. Клирънсът е приблизително 55 ml/min, независимо от пола, но нормализираните спрямо теглото стойности намаляват с увеличаване на телесното тегло.

50-70% от дозата се екскретира в урината и 10-30% в изпражненията като метаболити. Екскрецията на непроменен клоназепам в урината обикновено е по-малко от 2% от приложената доза.

Фармакокинетика при специални популации

*Бъбречно увреждане*

Бъбречното увреждане не повлиява фармакокинетиката на клоназепам. Въз основа на фармакокинетичните критерии не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

*Чернодробно увреждане*

Свързването на клоназепам с плазмените протеини при пациенти с цироза е значително по- различно от това при здрави доброволци (свободна фракция 17,1 ±1,0% спрямо 13,9±0,2%). Въпреки че влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на клоназепам не е допълнително изследвано, опитът с друг структурно близък нитробензодиазепин (нитразепам) показва, че клирънсът на несвързания клоназепам може да бъде намален при чернодробна цироза.

*Пациенти в старческа възраст*

Фармакокинетиката на клоназепам в старческа възраст не е изследвана.

*Педиатрични пациенти*

Като цяло, кинетиката на елиминиране при деца е подобна на тази, наблюдавана при възрастни. След терапевтични дози при деца (0,03-0,11 mg/kg) серумните концентрации са в същия диапазон (13-72 ng/ml) като ефективните концентрации при възрастни.

При новородени дози от 0,10 mg/kg водят до концентрации между 28-117 ng/ml в края на кратка инфузия, като 30 минути по-късно спадат до 18-60 ng/ml. Те са понесени без видими нежелани реакции. Стойностите на клирънса при новородени зависят от посгнаталната възраст. Стойностите на елиминационния полуживот при новородени са в същата величина както при възрастни.

При деца стойностите на клирънса са от порядъка на 0,42+/- 0,32 ml/min/kg (възраст 2-18 години) и 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (възраст 7-12 години). Тези стойности намаляват с увеличаване на телесното тегло. Кетогенната диета при деца не влияе на концентрациите на клоназепам.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани 2-годишни проучвания за канцерогенност с клоназепам. В 18-месечно проучване за хронична токсичност при плъхове не са наблюдавани свързани с лечението хистопатологични промени до най-високата тествана доза от 300 mg/kg/ден.

Проучванията за генотоксичност, използващи бактериални системи с *in vitro* медиирано или медиирано от гостоприемника метаболитно активиране, не показват генотоксичен

потенциал на клоназепам.

Проучванията за оценка на фертилитета и общата репродуктивна токсичност при плъхове показват намалена честота на забременяване и нарушена преживяемост на малките при дози от 10 и 100 mg/kg/ден.

Не са наблюдавани нежелани ефекти при майката или ембриофетални ефекти при мишки или плъхове след прилагане на перорален клоназепам по време на органогенезата, в дози до 20 или 40 mg/kg/ден.

В няколко проучвания при зайци след дози клоназепам до 20 mg/kg/ден е наблюдавана ниска, несвързана с дозата честота на подобен тип малформации (цепка на небцето, отворени клепачи, срастване на гръдната кост и дефекти на крайниците).

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. „Бяло поле” № 16, София 1618, България

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба №: 20000834

# 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.07.1983 г.

Дата на последно подновяване: 28.07.2011 г.

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2017 г.