



# Rivotril® , Injektionslösungskonzentrat und Verdünnungsmittel

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Rivotril®  
 Injektionslösungskonzentrat und Verdünnungsmittel  
 Wirkstoff: Clonazepam

## 2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

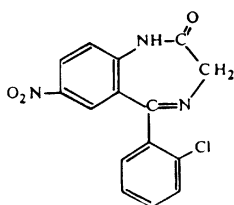
## 3. Zusammensetzung des Arzneimittels

### 3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Antiepileptikum.

### 3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

1 ml Injektionslösungskonzentrat enthält 1 mg Clonazepam.



### 3.3 Sonstige Bestandteile

Rivotril, Injektionslösungskonzentrat:  
 Benzylalkohol 30 mg; Essigsäure 99 %/  
 Ethanol 100 %; Propylenglycol.

Rivotril, Verdünnungsmittel:  
 1 Ampulle zu 1 ml Verdünnungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

Die gebrauchsfertige Injektionslösung enthält nach Verdünnung 10 Vol.-% Alkohol.

## 4. Anwendungsgebiete

Status epilepticus (bei allen Epilepsieformen).

## 5. Gegenanzeigen

- Rivotril darf nicht angewendet werden bei
- bekannter Überempfindlichkeit gegen Clonazepam (oder andere Benzodiazepine) oder sonstige Bestandteile des Arzneimittels
  - Medikamenten-, Drogen- und Alkoholabhängigkeit
  - Myasthenia gravis
  - schwerer Ateminsuffizienz.

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

In höherem Lebensalter, bei vorbestehenden Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), bei Vorliegen einer Leber- oder Nierenerkrankung sowie bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen zentral wirksamen Medikamenten oder Antikonvulsiva (Mittel gegen Krampfleiden) ist eine besonders sorgfältige individuelle Dosierung erforderlich (siehe auch unter „Wechselwirkungen“).

Patienten mit Depressionen und/oder Suizidversuchen in der Vorgeschichte sollten unter engmaschiger Überwachung behandelt werden.

## Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

In der Schwangerschaft soll die Therapie mit Rivotril nur nach strenger Nutzen/Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt erfolgen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Die Rivotril-Behandlung sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Falls eine Behandlung mit Rivotril unverzichtbar ist, sollte in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, Rivotril in der niedrigsten anfallkontrollierenden Dosis angewendet und auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika nach Möglichkeit verzichtet werden.

Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft über längere Zeit Benzodiazepine angewendet haben, können eine körperliche Abhängigkeit entwickeln. Diese Kinder zeigen Entzugssyndrome in der Postpartalphase.

Wenn Rivotril aus zwingenden Gründen in hohen Dosen während der Spätschwangerschaft oder während der Geburt verabreicht wird, sind Auswirkungen auf das Neugeborene wie Ateminsuffizienz, Hypothermie, herabgesetzte Muskelspannung und Trinkschwäche (floppy infant syndrome) zu erwarten.

Das Missbildungsrisiko beim Menschen scheint nach Anwendung therapeutischer Dosen von Benzodiazepinen in der Frühschwangerschaft gering zu sein, obwohl einige epidemiologische Studien Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Gaumenspalten ergaben. Fallberichte über Fehlbildungen und geistige Retardierung der pränatal exponierten Kinder nach Überdosierungen und Vergiftungen mit Benzodiazepinen liegen vor.

Rivotril geht in die Muttermilch über und kann sich nach mehrmaliger Gabe dort anreichern, daher muss bei wiederholter Anwendung oder Anwendung höherer Dosen abgestellt werden.

## Warnhinweis:

Rivotril-Ampullen dürfen wegen des Gehaltes an Benzylalkohol nicht bei Neugeborenen, insbesondere unreifen Frühgeborenen, angewendet werden.

## 6. Nebenwirkungen

Mit folgenden Nebenwirkungen ist häufiger zu rechnen:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, verminderter Muskeltonus, Muskelschwäche, Schwindelgefühl, Benommenheit, Ataxie, verlängerte Reaktionszeit.

Diese Erscheinungen sind im Allgemeinen vorübergehend und verschwinden meist

spontan oder nach Dosisreduktion während der Behandlung. Sie können durch eine langsame Steigerung der Dosierung zu Behandlungsbeginn zum Teil verhindert werden.

Konzentrationsstörungen, Unruhe, Verwirrtheit, Desorientierung und anterograde Amnesie wurden beobachtet. Eine anterograde Amnesie kann bei therapeutischen Dosierungen auftreten. Das Risiko des Auftretens dieser Nebenwirkung steigt mit höheren Dosierungen. Amnestische Wirkungen können mit unangemessenem Verhalten verbunden sein.

Bei mit Rivotril behandelten Patienten können Depressionen auftreten, die jedoch auch mit der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen können.

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

Die folgenden paradoxen Reaktionen wurden beobachtet:

Erregbarkeit, Reizbarkeit, aggressives Verhalten, Unruhe (Agitation), Nervosität, Feindseligkeit, Angstzustände, Schlafstörungen, Alpträume und lebhaftere Träume.

Selten kommt es zu Urtikaria, Pruritus, Hautausschlag, Angioödem, Kehlkopfödem, vorübergehendem Haarausfall, Pigmentverschiebung, Übelkeit, epigastrischen Beschwerden, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, Abfall der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Abnahme des geschlechtlichen Bedürfnisses (Libidoverlust), Impotenz und Harninkontinenz. Einzelfälle einer rückbildungsfähigen vorzeitigen Entwicklung der Geschlechtsmerkmale bei Kindern (inkomplette Pubertas praecox) wurden berichtet.

Allergische Reaktionen sowie Einzelfälle von anaphylaktischem Schock wurden beobachtet.

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

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

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

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

Selten können Überempfindlichkeitsreaktionen durch Benzylalkohol auftreten.

Die Behandlung mit Benzodiazepinen wie Clonazepam kann zu Abhängigkeit führen. Das Risiko ist stärker ausgeprägt bei hohen Dosen, durch eine längere Therapie und insbesondere bei vorbelasteten Patienten mit Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, auffälligen Persönlichkeitsmerkmalen oder anderen schweren seelischen Erkrankungen in der Vorgeschichte.

Das Auftreten von Entzugserscheinungen ist unterschiedlich und reicht von wenigen Stunden bis zu einer Woche oder länger.

Die Entzugserscheinungen können Zittern, Schwitzen, Unruhe (Agitation), Schlafstörungen, Angst und Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Muskelschmerzen, Muskel- und Magen-Darm-Krämpfe, Spannungszustände, Ruhelosigkeit, Verwirrtheit sowie Reizbarkeit und epileptische Anfälle, die mit der zugrunde liegenden Erkrankung zusammenhängen können, umfassen.

In schweren Fällen können folgende Erscheinungen auftreten: Wahrnehmungsstörungen, Depersonalisation, gesteigertes Hörempfinden (Hyperakusis), Taubheit und Kribbeln der Extremitäten, gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber Licht, Geräuschen und körperlichem Kontakt sowie Halluzinationen, in seltenen Fällen Delirium und schwere Krampfzustände (Konvulsionen).

Da das Risiko des Auftretens von Entzugserscheinungen bei abrupter Beendigung der Behandlung größer ist, sollte plötzliches Absetzen — selbst bei kurz dauernder Behandlung — vermieden und die Behandlung mit ausschleichenden Dosen beendet werden.

Beim Auftreten von Entzugserscheinungen ist ärztliche Betreuung des Patienten erforderlich.

#### **Hinweis für Verkehrsteilnehmer:**

Auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch kann Clonazepam das Reaktionsvermögen soweit 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.

### **7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Rivotril kann gleichzeitig mit einem oder mehreren antiepileptischen Mitteln verabreicht werden. Bei Zugabe eines weiteren Arzneimittels soll das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung sorgfältig überwacht werden, da Nebenwirkungen, wie z. B. Sedation und Apathie, häufiger auftreten können. In diesem Fall muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den gesuchten optimalen Effekt zu erzielen.

Gleichzeitig verabreichte Leberenzyminduktoren wie Barbiturate, Hydantoine und Carbamazepin können die Metabolisierung von Clonazepam beschleunigen, ohne seine Proteinbindung zu beeinflussen. Dagegen scheint Clonazepam selbst keine Induktion seiner metabolisierenden Enzyme zu bewirken.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin oder mit Primidon wurde ein Anstieg des Phenytoin- bzw. des Primidonspiegels im Serum vereinzelt beobachtet.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen zentral wirksamen Medikamenten, wie z. B. weiteren Antikonvulsiva (Mitteln gegen Krampfleiden), Narkosemitteln, Schlafmitteln, Psychopharmaka, teils auch Schmerzmitteln und Muskelrelaxanzien, kann es zu einer gegenseitigen Verstärkung der Wirkung kommen. Dies gilt insbesondere im Zusammenwirken mit Alkohol.

Bei der Kombinationstherapie mit zentral wirksamen Medikamenten muss die Dosierung jedes einzelnen Mittels angepasst werden, um den optimalen Effekt zu erzielen.

Für Patienten, die wegen einer Epilepsie mit Rivotril behandelt werden, besteht absolutes Alkoholverbot, da Alkohol die Wirkung von Rivotril verändern, den Behandlungserfolg beeinträchtigen bzw. unvorhersehbare Nebenwirkungen hervorrufen kann.

### **8. Warnhinweise**

Die gebrauchsfertige Injektionslösung enthält nach Verdünnung 10 Vol.-% Alkohol.

### **9. Wichtigste Inkompatibilitäten**

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

### **10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben**

#### **Säuglinge und Kinder:**

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

#### **Erwachsene:**

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

Diese Dosis kann, wenn notwendig, wiederholt werden, eventuell als i.v. Infusion.

Die maximale Tagesdosis entspricht etwa 13 mg intravenös.

### **11. Art und Dauer der Anwendung**

Zur intravenösen und intramuskulären Anwendung.

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

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

**Lösung erst unmittelbar vor Gebrauch spritzfertig verdünnen.**

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

**Bei der i.v. Gabe ist eine Vene mit ausreichend großem Durchmesser zu wählen und die Injektion sehr langsam und unter fortlaufender Kontrolle von Atmung und Blutdruck auszuführen.**

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

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

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 Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

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

Diese Mischung ist bei Raumtemperatur während 24 Stunden stabil.

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

Der Wirkstoff Clonazepam kann zum Teil an PVC-Material adsorbiert werden. Es wird deshalb empfohlen, entweder Glasbehälter zu verwenden oder beim Gebrauch von PVC-Infusionsbeuteln die Mischung umgehend mit einer Geschwindigkeit von  $\geq 60$  ml pro Stunde zu infundieren.

### **12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel**

#### **Symptome:**

Die Symptome von Überdosierung oder Intoxikation sind in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und individueller Reaktion sehr unterschiedlich ausgeprägt. Sie reichen von Müdigkeit, Benommenheit über Ataxie, Somnolenz, Sopor bis zum Koma mit Atemdepression und Kreislaufkollaps.

Schwere Symptome sind jedoch selten, es sei denn, dass gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen wurden oder Alkohol getrunken wurde.

#### **Therapie:**

Bei der Behandlung von Überdosierungen sollte beachtet werden, dass unter Umständen mehrere Mittel eingenommen worden sein können.

Neben der Kontrolle von Atmung, Pulsfrequenz und Blutdruck sind Magenspülungen, i.v. Flüssigkeitsersatz sowie allgemeine unterstützende Maßnahmen und die Bereitstellung von Notfallmaßnahmen für eventuell eintretende Atemwegsobstruktionen indiziert. Hypotension kann mit Sympathomimetika behandelt werden.

**Warnhinweis:**

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

**13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind**

**13.1 Pharmakologische Eigenschaften**

Clonazepam besitzt wie andere Benzodiazepine beruhigende, schlafanstoßende, anxiolytische, muskelrelaxierende und antikonvulsive Eigenschaften. Die antikonvulsive Wirkung ist stärker ausgeprägt als die anderen Wirkungsqualitäten.

Der Wirkungsmechanismus besteht in der Verstärkung der im ZNS natürlicherweise vorhandenen Hemm-Mechanismen, an denen der Neurotransmitter GABA ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) beteiligt ist.

**13.2 Toxikologische Eigenschaften**

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden nach hohen Dosen Leberenzym erhöhungen, Lebergewichtszunahmen und Fetteinlagerungen in der Leber beobachtet. Die vorliegenden *In-vivo*- und *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität von Clonazepam verliefen negativ. Langzeituntersuchungen zum kanzerogenen Potenzial von Clonazepam liegen nicht vor. In Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben sich Anhaltspunkte für teratogene Effekte bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten und Kaninchen. Die Gabe von Clonazepam in der Spätträchtigkeit führte bei Ratten zu einer langdauernden Suppression der zellulären Immunantwort der Nachkommen. Es gibt Hinweise auf Verhaltensstörungen der Nachkommen von Benzodiazepin-exponierten Muttertieren.

**13.3 Pharmakokinetik**

Die Verteilungshalbwertszeit von Clonazepam beträgt im Mittel 1,7 Stunden. Ca. 50 % der applizierten Dosis werden renal, 9 bis 26 % mit den Fäzes ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit für Clonazepam beträgt 30 bis 40 Stunden. Als Hauptmetaboliten entstehen das 7-Amino-Derivat, das 7-Acetamino-Derivat und geringe Mengen des 3-Hydroxy-Derivates, wobei diese Metaboliten keine klinisch relevante pharmakologische Aktivität zeigen. Die Plasmaproteinbindung beträgt 83 bis 87 %.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

Die Bioverfügbarkeit beträgt 71 bis 76 %.

**14. Sonstige Hinweise**

Entfällt.

**15. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Ablauf des auf der Verpackung angegebenen Verfallsdatums soll das Präparat nicht mehr angewendet werden.

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Nicht über +25 °C lagern! Vor Licht schützen.

**17. Darreichungsform und Packungsgröße**

5 Ampullen zu je 1 ml Injektionslösungskonzentrat und 5 Ampullen zu je 1 ml Verdünnungsmittel.

**18. Stand der Information**

Januar 2003

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

Hoffmann-La Roche AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Telefon (0 76 24) 14 - 0  
Telefax (0 76 24) 10 19

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf