

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственного
обеспечения и медицинской техники
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Джанкорозова М. К. 
«16» ноября 2018г.



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**РИВОТРИЛ®
(RIVOTRIL®)**

Торговое название препарата

РИВОТРИЛ®

Международное непатентованное название

Клоназепам (clonazepam)

Лекарственная форма

Таблетки

Состав

Одна таблетка содержит: *активное вещество*: клоназепам - 0.5 мг

Вспомогательные вещества: лактоза, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, двуокись железа, трехокись железа, тальк, магния стеарат, микрокристаллическая целлюлоза.

Описание

цилиндрическая таблетка с плоскими торцами, бледно-оранжевого цвета, практически без запаха или со слабым запахом. На одной стороне таблетки указано «Roche 0.5», на другой стороне таблетки имеется риска.

Фармакотерапевтическая группа

Противосудорожное средство

Код АТХ [N03AE01]

Фармакологическое действие

Клоназепам обладает общими для всех бензодиазепинов фармакологическими свойствами, заключающимися в противосудорожном, седативном, центральных миорелаксирующем и анксиолитическом эффектах.

Центральные действия бензодиазепинов осуществляется посредством усиления ГАМК-эргической нейротрансмиссии в ингибирующих синапсах. В присутствии бензодиазепинов сродство ГАМК-рецептора для нейротрансмиссии усиливается за счет положительной аллостерической модуляции, приводя к усиленному действию высвобожденной ГАМК на постсинаптический трансмембранный поток ионов хлорида.

Имеются также данные, свидетельствующие о влиянии клоназепама на серотонин у животных. Данные о животных и электроэнцефалографические исследования у человека показали, что клоназепам быстро подавляет пароксизмальную активность разных типов, включая спайк и волновой разряд в отсутствие малых судорожных припадков (petit mal), медленную спайк-волну, генерализованную спайк-волну, спайки со временными или другими локализациями, а также нерегулярные спайки и волны.

Генерализованные нарушения ЭЭГ чаще подавляются, чем очаговые нарушения. Согласно этим данным, клоназепам оказывает положительное влияние на генерализованные и очаговые эпилепсии.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема клоназепам всасывается быстро и полностью. Максимальная концентрация в плазме достигается в большинстве случаев через 1-4 часа. Период полуабсорбции составляет около 25 мин. Биодоступность после перорального приема составляет 90%, со значительными индивидуальными различиями.

Равновесные плазменные концентрации клоназепама при приеме один раз в день в 3 раза выше, чем при однократном приеме всей дозы внутрь; прогнозируемые коэффициенты накопления для двухкратного и трехкратного приема составляют соответственно 5 и 7. После нескольких приемов препарата в дозе 2 мг три раза в день равновесные плазменные концентрации клоназепама составляли в среднем 55 нг/мл. Зависимость концентрации клоназепама в плазме от дозы является линейной. Целевые противосудорожные концентрации клоназепама в плазме варьируются от 20 до 70 нг/мл. Тяжелое токсическое действие, в том числе повышенная частота приступов, развивались у большинства пациентов с взвешенной плазменной концентрацией >100 нг/мл. У пациентов с паническими расстройствами; концентрации клоназепама эффективные для снижения частоты панических атак составляли около 20 нг/мл.

Распределение

Клоназепам очень быстро распределяется по различным органам и тканям тела с преимущественным поглощением в структурах мозга.

Период полураспада составляет приблизительно 0,5-1 ч. Объем распределения составляет 3 л / кг. Клоназепам на 82-86% связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Интенсивная биотрансформация клоназепама в организме осуществляется путем восстановления до 7-амино-клоназепама и N-ацетилирования до 7-ацетамидо-клоназепама. Также происходит гидроксилирование в положении С-3. Печеночный цитохром Р-450 3А4 участвует в нитроредукции клоназепама в фармакологически неактивные или слабоактивные метаболиты.

Метаболиты присутствуют в моче, как в виде свободных, так и конъюгированных (глюкуронид и сульфат) соединений.

Выведение

Период полувыведения составляет 20-60 часов (в среднем, 30 часов).

В среднем период полувыведения составляет 30-40 часов и не зависит от дозы. Клиренс близок к 55 мл / мин независимо от пола, но нормализованные значения веса снижаются с увеличением массы тела.

50-70% дозы выводятся с мочой и 10-30% в фекалиях в виде метаболитов. Экскреция через мочеполовую систему неизмененного клоназепама обычно составляет менее 2% от вводимой дозы.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Больные с нарушением функции почек:

Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику клоназепама. Основываясь на фармакокинетических критериях, коррективная доза не требуется у пациентов с почечной недостаточностью.

Больные с нарушением функции печени:

Связывание клоназепама с белками плазмы у пациентов с циррозом значительно отличается от такового у здоровых людей (свободная фракция $17,1 \pm 1,0\%$ против $13,9 \pm 0,2\%$).

Хотя влияние нарушений функции печени на фармакокинетику клоназепама еще недостаточно изучено, сведения по другому родственному нитробензодиазепину (нитразепаму) указывают на то, что клиренс несвязанного клоназепама может быть снижен при циррозе печени.

Пожилый возраст:

Фармакокинетика клоназепама в пожилом возрасте не установлена.

Дети:

В целом выведение у детей аналогично наблюдаемому у взрослых. После применения терапевтических доз у детей (0,03-0,11 мг/кг) сывороточные концентрации были в том же диапазоне (13-72 нг/мл), что и эффективные концентрации у взрослых.

У новорожденных применение препарата в дозе 0,10 мг/кг приводило к обнаружению препарата в концентрации 28-117 нг/мл в конце короткой инфузии, со снижением до 18-60 нг/мл через 30 минут; переносились без заметных побочных эффектов. У новорожденных значения клиренса зависят от послеродового возраста. Уровни полураспада у новорожденных имеют ту же величину, что и у взрослых.

У детей отмечались значения клиренса $0,42 \pm 0,32$ мл/мин/кг (в возрасте 2-18 лет) и $0,88 \pm 0,4$ мл/мин/кг (в возрасте 7-12 лет); эти значения уменьшались с увеличением массы тела. Кетогенная диета у детей не влияет на концентрацию клоназепама.

Показания к применению

Эпилепсия

Ривотрил® показан, главным образом, в качестве вспомогательного средства или при рефрактерных случаях при большинстве форм эпилепсии, особенно при малых эпилептических припадках (абсанс), в том числе атипичных абсансах, синдроме Леннокса-Гасто, миоклонических и атонических припадках. Для инфантильных спазмов (синдром Веста) и тонико-клонических припадков препарат показан только в качестве вспомогательного средства или при рефрактерных случаях.

Панические расстройства

Ривотрил® показан для лечения панического расстройства с агорафобией или без нее.

С осторожностью

Использование у детей

У младенцев и детей младшего возраста Ривотрил® может вызвать повышенную секрецию слюны и бронхиального секрета. Поэтому необходимо обращать особое внимание на поддержание проходимости дыхательных путей.

Пожилые пациенты

Наблюдается усиление фармакологического действия бензодиазепа у пожилых людей, по сравнению с молодыми пациентами даже при схожих концентрациях бензодиазепа в плазме. По всей видимости, это происходит из-за возрастных изменений во взаимодействии препарат-рецептора, пост-рецепторных механизмов и функций органов.

Почечная недостаточность

См. «Фармакокинетика у особых групп пациентов».

Печеночная недостаточность

См. «Способ применения и дозы».

Противопоказания

Назначение препарата Ривотрил® противопоказано пациентам с известной гиперчувствительностью к клоназепаму или любому вспомогательному веществу, а также пациентам с тяжелой легочной недостаточностью или тяжелой печеночной недостаточностью, т.к. бензодиазепины могут вызвать печеночную энцефалопатию.

Назначение таблеток Ривотрил® для лечения панических расстройств противопоказано пациентам с историей апноэ во сне.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

На основании результатов доклинических исследований нельзя исключить, что прием клоназепама может приводить к врожденным порокам развития плода. Эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о том, что противосудорожные препараты обладают тератогенным действием, однако по опубликованным данным трудно определить, какой именно препарат или комбинация препаратов отвечает за развитие дефектов у новорожденного. Также существует вероятность того, что другие факторы, например, генетические факторы или само эпилептическое состояние играют более важную роль, чем лекарственная терапия, приводя к врожденным дефектам. В этих условиях препарат следует назначать беременным женщинам, только если потенциальный терапевтический эффект перевешивает возможный риск для плода.

Во время беременности препарат Ривотрил® можно назначать только по особым показаниям. Назначение больших доз в последнем триместре беременности или во время родов может привести к неритмичному сердцебиению плода, а также гипотермии, гипотонии, легкому угнетению дыхания и ухудшению сосания у новорожденного. Следует помнить, что как сама беременность, так и резкая отмена препарата могут привести к обострению течения эпилепсии. Сообщается о симптомах отмены бензодиазепинов у новорожденных.

Хотя установлено, что активное вещество препарата Ривотрила® попадает в грудное молоко лишь в небольших количествах, женщины, принимающие этот препарат, не должны кормить грудью. Если есть абсолютные показания к назначению препарата, кормление грудью следует прекратить.

Способ применения и дозы

Дозировка препарата Ривотрил® подбирается индивидуально в зависимости от клинического ответа на терапию и переносимости лечения.

Ривотрил® таблетки 0.5 мг могут быть разделены на равные половинки для облегчения дозирования.

Чтобы разломить таблетку, держите ее риской вверх и надавите на края вниз.

Стандартный режим дозирования при Эпилепсии До того, как включить Ривотрил® в уже применяющуюся схему противосудорожной терапии, необходимо учитывать, что применение нескольких противосудорожных средств может привести к увеличению частоты побочных действий.

Таблетки 0.5 мг облегчают назначение малых доз на ранних этапах терапии.

После разового перорального приема эффект препарата Ривотрил® начинается через 30-60 минут и сохраняется в течение 6-8 часов у детей и 8-12 часов у взрослых.

Во избежание побочных явлений в начальном периоде лечение препаратом необходимо начинать с малой дозы и постепенно увеличивать суточную дозу до тех пор, пока не будет найдена поддерживающая доза, отвечающая потребностям больного.

Начальная доза для новорожденных и детей в возрасте до 10 лет (или массой тела до 30 кг) составляет 0.01-0.03 мг/кг ежедневно, разделенная в 2-3 приема. Доза может быть увеличена не более чем на 0.25-0.5 мг, один раз в три дня до достижения индивидуальной поддерживающей дозы приблизительно 0.1 мг/кг массы тела и достижения контроля над судорогами. Максимальная терапевтическая суточная доза у детей составляет 0.2 мг/кг веса; превышать ее не следует. На основании установленных дозировок для детей до 10 лет (см. выше), а также для взрослых (см. ниже), следующее может быть рекомендовано для детей в возрасте от 10 до 16 лет: начальная доза составляет 1-1.5 мг/день, разделенная на 2-3 приема. Доза может быть увеличена на 0.25-0.5 мг, один раз в три дня до достижения индивидуальной поддерживающей дозы (обычно 3-6 мг в день).

Начальная доза для взрослых не должна превышать 1.5 мг/сутки, разделенная на 3 приема. Дозу можно увеличивать на 0.5 мг один раз в три дня, либо до прекращения приступов, либо до возникновения нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему повышению дозы. *Поддерживающая доза* подбирается индивидуально, в зависимости от эффекта; обычно бывает достаточно 3-6 мг в сутки. Максимальная терапевтическая доза для взрослых составляет 20 мг в сутки; превышать ее не следует.

Суточную дозу следует делить на три равных приема. Если дозы не делятся поровну, то наибольшую дозу нужно принимать перед тем, как лечь спать. На подбор дозы уходит обычно 1-3 недели. После этого суточную дозу можно принимать однократно, вечером.

Стандартный режим дозирования при Панических расстройствах Взрослые

Начальная доза для взрослых, страдающих паническими расстройствами, 0.25 мг два раза в день (0.5 мг/сут).

Повышение дозы до 0.5 мг два раза в день (1 мг/сут) может осуществляться один раз в три дня. Последующее титрование в сторону увеличения дозы должно осуществляться с интервалом один раз в 3 дня до достижения контроля над паническим расстройством либо до возникновения нежелательных явлений.

Обычно поддерживающая доза составляет 1 мг два раза в день (2 мг/сут). Максимальная доза в 2 мг дважды в день (4 г/сут) может назначаться в исключительных случаях.

После подбора дозы суточную дозу можно принимать однократно, вечером перед тем, как лечь спать.

Продолжительность лечения: поддерживающая терапия рекомендована в течение 12-24 месяцев, в отдельных случаях неопределенно долго. После применения минимум в течение года возможна постепенная отмена препарата с поэтапным снижением дозы на 0.25 мг каждые 3 дня до полного прекращения приема препарата под пристальным наблюдением за пациентом.

В случае рецидива заболевания препарат назначается снова.

Особые указания по дозированию

Пожилые пациенты:

Пожилым пациентам следует назначать по возможности малые дозы и осуществлять пристальное наблюдение при титровании дозы в сторону повышения.

Нарушение функции почек

Эффективность и безопасность клоназепама у пациентов с нарушением функции почек не изучалась, однако на основании фармакокинетических показателей можно сделать заключение об отсутствии необходимости коррекции дозы.

Нарушение функции печени

Пациентам с серьезными нарушениями функции печени не показано лечение клоназепамом.

Пациентам с незначительными или умеренными нарушениями функции печени следует назначать препарат в минимально возможной дозе.

Эпилепсия

Клоназепам можно назначать одновременно с одним или несколькими другими противоэпилептическими средствами. В этом случае дозу каждого препарата подбирают для достижения оптимального эффекта.

Как и другие противоэпилептические средства, клоназепам нельзя отменять сразу; дозу следует снижать постепенно (см. «Побочные действия»).

Панические расстройства

Эффективность и безопасность клоназепама для лечения панических расстройств у детей не изучалась.

Передозировка

Симптомы

Симптомы передозировки или интоксикации сильно различаются у разных людей, в зависимости от возраста, массы тела и индивидуальной реакции. Они варьируются от сонливости и ощущения «пустоты» в голове до атаксии, глубокого сна и даже комы с угнетением дыхания и сосудистым коллапсом. Тяжелые осложнения редки, если только одновременно больной не принял другие препараты или алкоголь.

Бензодиазепины обычно вызывают сонливость, атаксию, дизартрию и нистагм. Передозировка препарата Ривотрил® редко опасна для жизни, если препарат принимается в одиночку, но может привести к арефлексии, апноэ, гипотонии, угнетению дыхания и сердечной функции и коме. Кома, если наступает, обычно длится несколько часов, но может быть более длительной и циклической, особенно у пожилых пациентов. Учащение судорожных припадков может наблюдаться у пациентов с повышенными концентрациями препарата в плазме. Влияние бензодиазепинов на угнетение дыхания может быть более выраженным у пациентов с заболеваниями дыхательной системы.

Бензодиазепины усиливают действие других депрессантов центральной нервной системы, включая алкоголь.

Лечение

Необходимо осуществлять наблюдение за основными жизненно важными функциями у пациента и предпринимать необходимые меры поддержки в соответствии с клиническим состоянием. В частности, пациентам может потребоваться симптоматическое лечение угнетения сердечной функции или центральной нервной системы.

Дальнейшее всасывание препарата должно быть приостановлено соответствующим образом, например, приемом активированного угля в течение 1-2 часов. Если используется активированный уголь, у сонливых пациентов необходима защита дыхательных путей. В случае смешанного приема внутрь возможно проводить промывание желудка, однако, промывание не используется в качестве обычной меры.

Если наблюдается серьезное угнетение ЦНС, возможно использование флумазенила (Анексат®), антагониста бензодиазепина. Его следует применять только при условии наблюдения за пациентом. Препарат имеет короткий период полувыведения (около часа), поэтому пациенты, которым вводили флумазенил, будут нуждаться в мониторинге после того, как действие препарата закончится. Флумазенил следует использовать с особой осторожностью одновременно с лекарственными препаратами, снижающими судорожный порог (например, трициклические антидепрессанты). Для получения дополнительной информации о правильном использовании флумазенила (Анексат®) смотрите инструкцию по медицинскому применению данного препарата.

Предостережение

Антагонист бензодиазепинов препарат Анексат® (действующее вещество - флумазенил) не показан больным эпилепсией, которые получали лечение бензодиазепинами. У таких больных антагонистическое действие по отношению к бензодиазепинам может провоцировать судорожные припадки.

Побочные действия

Данные клинических исследований

Панические расстройства

Данные, полученные в процессе трех плацебо-контролируемых клинических испытаний, в том числе 477 пациентов по активному лечению в целом, представлены в таблице. В таблицу включены нежелательные явления, возникающие у $\geq 5\%$ пациентов, по крайней мере в одной из активных групп лечения.

Таблица 1 Нежелательные явления, возникшие у $\geq 5\%$ пациентов по крайней мере в одной из активных групп лечения

Нежелательные явления	Плацебо (%) (n = 294)	1 до <2 мг/день (%) (n = 129)	2 до <3 мг/день (%) (n = 113)	>3 мг/день (%) (n = 235)
Сонливость	15.6	42.6	58.4	54.9
Головная боль	24.8	13.2	15.9	21.3
Инфекции верхних дыхательных путей	9.5	11.6	12.4	11.9
Усталость	5.8	10.1	8.8	9.8
Воспаление (грипп)	7.1	4.7	7.1	9.4
Депрессия	2.7	10.1	8.8	9.4
Головокружение	5.4	5.4	12.4	8.9
Раздражительность	2.7	7.8	5.3	8.5
Бессонница	5.1	3.9	8.8	8.1
Атаксия	0.3	0.8	4.4	8.1
Потеря баланса	0.7	0.8	4.4	7.2
Тошнота	5.8	10.1	9.7	6.8
Аномальная координация	0.3	3.1	4.4	6.0
Чувство легкости	1.0	1.6	6.2	4.7
Синусит	3.7	3.1	8.0	4.3
Недостаток концентрации	0.3	2.3	5.3	3.8

Пострегистрационное применение препарата

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, очень редко - анафилаксия вследствие приема бензодиазепина. *Нарушения со стороны эндокринной системы:* изолированные случаи обратимого развития преждевременных вторичных половых характеристик у детей (неполное раннее половое созревание).

Нарушения психики: эмоциональные и душевные нарушения, беспорядочное состояние, дезориентация. Депрессия может возникать у пациентов, получавших лечение препаратом, но может быть также связана с основным заболеванием.

Наблюдались следующие парадоксальные реакции: беспокойство, возбуждение, раздражительность, агрессивность, нервозность, враждебность, нарушения сна, заблуждение, гнев, кошмары, аномальные сны, галлюцинации, психозы, гиперактивность, неуместное поведение и другие неблагоприятные поведенческие эффекты. При возникновении данных явлений следует сразу прекратить применение препарата. Парадоксальные реакции чаще возникают у детей и у пожилых пациентов. В редких случаях может происходить снижение либидо.

Нарушения со стороны нервной системы: нарушение концентрации, сонливость, замедление реакции, мышечная гипотония, головокружение, атаксия. Эти нежелательные явления происходят относительно часто и обычно являются временными и обычно исчезают спонтанно в ходе лечения или при снижении дозы. Их можно частично предотвратить, медленно увеличивая дозу в начале лечения. В редких случаях наблюдалась головная боль.

В частности, при длительной или высокой дозе лечения могут возникать обратимые расстройства, такие как дизартрия, снижение координации движений и расстройства походки (атаксия) и нистагма. Антероградная амнезия может возникать с использованием

бензодиазепинов в терапевтических дозировках, риск увеличивается при более высоких дозах. Амнестические эффекты могут быть связаны с ненадлежащим поведением. При определенных формах эпилепсии возможно увеличение частоты судорог при длительном лечении.

Нарушения со стороны органа зрения: особенно при длительной или высокой дозе лечения могут возникать обратимые нарушения зрения (диплопия).

Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность, включая остановку сердца.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: может возникать депрессия органов дыхания (особенно при внутривенном введении клоназепама). Этот эффект может быть усугублен ранее существовавшей обструкцией дыхательных путей или повреждением головного мозга или если были даны другие лекарства, которые подавляют дыхание. Как правило, этого эффекта можно избежать, тщательно регулируя дозу по индивидуальным требованиям.

У младенцев и маленьких детей препарат Ривотрил® может вызывать усиление слюноотделение или секрецию бронхов. Поэтому особое внимание следует уделять поддержанию проходимости дыхательных путей.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: редко - тошнота и эпигастральные симптомы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: редко - крапивница, зуд, сыпь, кратковременная выпадение волос, изменения пигментации.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто - слабость мышц. Данное явление происходит относительно часто и обычно является временным, исчезает спонтанно в ходе лечения или уменьшения дозы. Это может быть частично предотвращено путем медленного увеличения дозы в начале лечения.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: редко - недержание мочи.

Нарушение со стороны половых органов, молочных желез: редко - эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: усталость (утомляемость, вялость). Это нежелательное явление происходит относительно часто и, как правило, временно и обычно исчезает спонтанно в процессе лечения или при уменьшении дозы. Это может быть частично предотвращено путем медленного увеличения дозы в начале лечения. Наблюдались также парадоксальные реакции (раздражительность).

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: падения и переломы. Риск увеличивается у пациентов, принимающих сопутствующие седативные средства (включая алкогольные напитки) и у пожилых людей.

Лабораторные данные: редко - снижение количества тромбоцитов.

С осторожностью

Общие

Ослабление терапевтического эффекта может произойти в ходе лечения клоназепамом.

Печеночная недостаточность

Бензодиазепины могут играть определенную роль в провоцировании печеночной энцефалопатии при тяжелой печеночной недостаточности. Следует проявлять особую осторожность при назначении препарата Ривотрил® пациентам с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (см. раздел «Противопоказания»).

ЦНС, психоз и депрессия

Ривотрил® следует назначать с особой осторожностью у пациентов с атаксией.

Бензодиазепины не рекомендуются для первичной терапии психозов.

Пациенты с историей депрессии и / или попытки самоубийства должны находиться под пристальным наблюдением.

Миастения гравис

Как и в случае любого вещества, подавляющего ЦНС и / или обладающего миорелаксирующими свойствами, следует проявлять особую осторожность при назначении препарата пациенту с миастенией гравис.

Сопутствующее использование депрессантов ЦНС и алкоголя

Следует избегать одновременного использования препарата Ривотрил® с алкоголем и / или депрессантами ЦНС, поскольку это может усилить клиническое действие препарата, включая сильное седативное действие, которое может привести к коме или смерти, клинически значимому подавлению дыхательной и/ или сердечно-сосудистой функции (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Передозировка»).

Ривотрил® следует использовать с особой осторожностью в случае острой интоксикации алкоголем или наркотиками.

Психотические и «парадоксальные» реакции

Известно, что парадоксальные реакции, такие как возбуждение, ажитация, раздражительность, агрессивность, тревожность, бред, гнев, кошмары, галлюцинации, психозы, неадекватное поведение и другие нарушения поведения, возникают при использовании бензодиазепинов (см. «Побочные действия»). Если отмечаются такие нарушения, следует прекратить использование препарата. Парадоксальные реакции чаще возникают у детей и у пожилых людей.

Амнезия

Антероградная амнезия может возникать при использовании бензодиазепинов в терапевтических дозировках; при использовании более высоких доз риск увеличивается.

Апноэ во сне

Бензодиазепины не рекомендуются применять у пациентов с апноэ во сне из-за возможного угнетения дыхания, поэтому Ривотрил® для приема внутрь не следует использовать для лечения панических расстройств у пациентов с апноэ во сне. При острых приступах паники парентеральный Ривотрил® следует вводить только при тщательном наблюдении за пациентом (см. раздел «Противопоказания»). Апноэ сна, по-видимому, чаще встречается у пациентов с эпилепсией, и связь между апноэ во сне, возникновением судорог и гипоксией, возникающей после эпилептического припадка, следует рассматривать в свете седативного эффекта, вызванного бензодиазепином, и угнетения дыхания. Таким образом, Ривотрил® следует использовать только у пациентов с эпилепсией с апноэ во сне, когда ожидаемая выгода превышает потенциальный риск.

Дыхательные расстройства

Необходим индивидуальный подбор дозы препарата у пациентов с ранее существовавшим заболеванием дыхательной системы (например, хроническая обструктивная болезнь легких).

Эпилепсия

Необходим индивидуальный подбор дозы препарата Ривотрил® у пациентов, получающих лечение другими противосудорожными препаратами или препаратами центрального действия (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

У пациентов с эпилепсией противосудорожные препараты, включая Ривотрил®, не должны отменяться внезапно, так как это может спровоцировать эпилептический статус. Когда, по мнению клинициста, возникает необходимость в снижении дозы или отмене препарата, делать это следует постепенно.

Непереносимость лактозы

Пациенты с редкими наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозо-галактозы не должны принимать это лекарство.

Порфирия

У пациентов с порфирией Ривотрил® следует использовать с осторожностью, поскольку он может оказывать порфиrogenное действие.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Препарат Ривотрил® можно назначать одновременно с одним или несколькими противоэпилептическими препаратами. Вероятность взаимодействия этих лекарственных средств низкая. Тем не менее, добавление еще одного противосудорожного препарата в схему терапии требует тщательной оценки эффекта терапии, поскольку вероятность нежелательных явлений типа седации и апатии увеличивается. В таких случаях дозу каждого препарата нужно подобрать для достижения оптимального желаемого эффекта.

Противоэпилептические препараты фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, ламотриджин и в меньшей степени вальпроат могут увеличивать клиренс клоназепама, тем самым уменьшая концентрацию в плазме последнего на 38% при комбинированной терапии.

Ривотрил® может влиять на концентрации фенитоина. Из-за двунаправленного характера взаимодействия клоназепам-фенитоин уровни фенитоина оказались неизменными, увеличивались или снижались при совместном применении с препаратом Ривотрил® в зависимости от дозы и факторов пациента.

Сам Ривотрил® не индуцирует ферменты, участвующие в его метаболизме. Ферменты, участвующие в метаболизме препарата, не были четко идентифицированы, но включают CYP3A. Ингибиторы CYP3A4 (например, флуконазола) могут ухудшить метаболизм препарата Ривотрил® и привести к повышенным концентрациям и усилению его действия.

Селективный ингибитор обратного захвата серотонина - сертралин (слабый индуктор CYP3A4), флуоксетин (ингибитор CYP2D6) и противоэпилептическое средство фелбамат (ингибитор CYP2C19, индуктор CYP3A4) не влияют на фармакокинетику клоназепама при одновременном применении.

При одновременном применении фенитоина или примидона иногда наблюдается повышение концентрации этих препаратов в сыворотке. Комбинация клоназепама с вальпроевой кислотой иногда может вызвать эпилептический статус, проявляющийся серией малых припадков (*petit mal*). Потенцирование побочного действия, такого как седация и подавление сердечно-сосудистой деятельности, также может возникать, когда Ривотрил® применяется совместно с любыми депрессантами центрального действия, включая алкоголь.

При комбинированной терапии препаратами центрального действия дозировка каждого препарата должна быть скорректирована для достижения оптимального эффекта.

Другие взаимодействия

Больные эпилепсией, получающие Ривотрил®, ни в коем случае не должны употреблять алкоголь, поскольку он может нарушить действие препарата, снизить эффективность лечения или вызвать непредвиденные побочные явления.

Использование бензодиазепинов может привести к развитию физической и психологической зависимости от этих препаратов (см. раздел «Побочные действия»). Риск зависимости увеличивается с увеличением дозой и продолжительности лечения. Риск также повышается у пациентов с анамнезом злоупотребления алкоголем и/или наркотиками. У таких пациентов Ривотрил® следует использовать с особой осторожностью.

Резкое прекращение лечения у пациентов, с развившейся физической зависимостью, сопровождается синдромом отмены. При продолжительном лечении симптомы отмены могут развиваться после длительного использования, особенно при высоких дозах, или если происходит резкое снижение суточной дозы или одномоментная отмена препарата. Симптомы включают тремор, потливость, ажитацию, нарушения сна и беспокойство, головные боли, диарею, мышечную боль, крайнюю тревогу, напряжение, возбуждение, изменения настроения, спутанность сознания, раздражительность и эпилептические припадки, которые могут быть связаны с основным заболеванием. В тяжелых случаях могут возникать следующие симптомы: дереализация, деперсонализация, гиперacusия, онемение и покалывание конечностей, повышенная чувствительность к свету, шуму и физическому

контакту или галлюцинации. Так как риск симптомов отмены выше после резкого прекращения лечения, следует этого избегать, даже если курс лечения был кратковременным. Прекращение лечения осуществляется путем постепенного уменьшения суточной дозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Даже при соблюдении рекомендаций по приему клоназепама может замедлить скорость реакции в такой степени, что способность к вождению автомобиля и работа с машинами и механизмами серьезно пострадают. Это действие усилится на фоне приема алкоголя. Следует избегать вождения автомобиля, работы с машинами и других опасных видов деятельности, по крайней мере, в течение первых нескольких дней лечения. Решение об этом принимает лечащий врач, исходя из используемых доз и реакции больного на терапию.

Форма выпуска и упаковка

По 50 таблеток во флаконе.

Флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 35° С в плотно закрытом флаконе.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Рош Фарма С.А., Испания

Roche Farma S.A., Severo Ochoa 13, 28914 Leganes, Madrid, Spain

Претензии потребителей направлять по адресу Агентского офиса «Ф.Хоффманн-ля Рош» в Кыргызской Республике: г.Бишкек, ул.Ахунбаева 127/1, 8 этаж, 808 каб., Кыргызская Республика

Тел. +996 312 299292