

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rivotril 0,5 mg tabletten  
Rivotril 2 mg tabletten  
Rivotril 2,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De actieve stof is clonazepam

Rivotril 0,5 mg tabletten: een tablet bevat 0,5 mg clonazepam.  
Rivotril 2 mg tabletten: een tablet bevat 2 mg clonazepam.  
Rivotril 2,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: 1 ml oplossing bevat 2,5 mg clonazepam.

Rivotril 0,5 en 2 mg tabletten bevatten lactose.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en druppels voor oraal gebruik, oplossing.

Rivotril 0,5 mg tabletten: ronde, deelbare in twee, lichtoranje tabletten, gemerkt '0,5'.  
Rivotril 2 mg tabletten: ronde, deelbare in vier, witte tabletten, gemerkt '·2·'.  
Rivotril 2,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: kleurloze tot blauwe oplossing met een perzikgeur.

De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke delen.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van epilepsie, hetzij tijdelijk in monotherapie hetzij in combinatie met een andere anti-epileptische behandeling:

- behandeling van generaliseerde epilepsie: clonische, tonische, tonisch-clonische aanvallen, absences, myoclonische aanvallen, atone aanvallen, infantiele spasmen en syndroom van Lennox-Gastaut.
- behandeling van partiële epilepsie: partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie.

Rivotril is geïndiceerd bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar mogen benzodiazepinen enkel worden gebruikt na beslissing en onder toezicht van een specialist (kinderarts, neuropediater, psychiater, neuroloog), die zelf de dosis ervan moet bepalen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### **Algemene gebruiksaanwijzingen**

*Pediatrische patiënten*

Bij kinderen jonger dan 6 jaar mogen benzodiazepinen enkel worden gebruikt na beslissing en onder toezicht van een specialist (kinderarts, neuropediater, psychiater, neuroloog), die zelf de dosis ervan moet bepalen.

De dosis moet individueel worden bepaald in functie van de klinische reactie, tolerantie en de leeftijd van de patiënt.

Om de dosis optimaal te kunnen aanpassen, wordt aangeraden bij zuigelingen druppels te gebruiken (1 druppel = 0,1 mg actief bestanddeel, 1 ml = ongeveer 25 druppels) en bij kinderen en volwassenen te starten met tabletten van 0,5 mg of 1/4 van een tablet van 2 mg.

Bij het instellen van de behandeling en in afwezigheid van resistentie wordt Rivotril doorgaans in lage dosis en in monotherapie toegediend.

Na een eenmalige orale toediening begint Rivotril te werken binnen 30 tot 60 minuten en het blijft 6 tot 8 uur lang efficiënt bij kinderen en 8 tot 12 uur bij volwassenen.

### **Dosis bij chronische behandeling**

Om bijwerkingen in het begin van de behandeling te vermijden, moet de behandeling met Rivotril in lage dosis worden ingesteld en moet de dagdosis geleidelijk worden verhoogd tot de gepaste onderhoudsdosis wordt bereikt, tot de aanvallen onder controle zijn of tot er bijwerkingen optreden die een verdere verhoging van de dosis onmogelijk maken.

Bij zuigelingen en kinderen tot 10 jaar (of tot 30 kg lichaamsgewicht) bedraagt de initiële dosis 0,01-0,03 mg/kg/dag verdeeld over 2 tot 3 innamen. De dosis kan dan worden verhoogd, maar met niet meer dan 0,25-0,5 mg om de 3 dagen, tot de individuele onderhoudsdosis (gewoonlijk ongeveer 0,1 mg/kg/dag) is bereikt. De maximale dosis bij kinderen bedraagt 0,2 mg/kg/dag en die dosis mag niet worden overschreden.

Bij kinderen van 10 tot 16 jaar bedraagt de aanvangsdosis 1-1,5 mg/dag in 2 tot 3 innamen. De dosis kan met 0,25-0,5 mg om de 3 dagen worden verhoogd tot de individuele onderhoudsdosis (gewoonlijk 3-6 mg/dag) is bereikt.

Bij volwassenen mag de aanvangsdosis niet meer bedragen dan 1,5 mg/dag verdeeld over 3 innamen. De dosis kan met 0,5 mg om de 3 dagen worden verhoogd. Gewoonlijk volstaat een onderhoudsdosis van 3-6 mg/dag. De maximale therapeutische dosis bij volwassenen bedraagt 20 mg/dag en deze dosis mag niet worden overschreden.

### Onderhoudsdosis (indicatief):

leeftijd	in mg	in aantal druppels
Zuigelingen tot 1 jaar	0,5 tot 1,5 mg	5 tot 15
Kinderen van 1 tot 5 jaar	1 tot 3 mg	10 tot 30
Kinderen van 6 tot 15 jaar	1 tot 6 mg	10 tot 60
Volwassenen	1 tot 8 mg	10 tot 80

De steady state plasmaconcentraties, die een optimaal effect geven, zijn gesitueerd tussen 20 en 70 ng/ml (gemiddeld 55 ng/ml). De steady state plasmaspiegels kunnen worden gemeten na 7 dagen toediening.

De dagdosis wordt in 3 gelijke innamen verdeeld. Als de totale dagdosis niet gelijkmatig wordt verdeeld, wordt de hoogste dosis toegediend bij het slapengaan. Het niveau van de onderhoudsdosis wordt het best bereikt na 1 tot 3 weken behandeling. Zodra de onderhoudsdosis bereikt is, kan de totale dagdosis 's avonds in eenmaal worden toegediend.

Zoals voor alle anti-epileptica mag een behandeling met Rivotril niet plots worden onderbroken, maar ze moet geleidelijk stapsgewijs worden afgebouwd (zie rubriek 4.8).

De gelijktijdige toediening van één of meer anti-epileptica met Rivotril wordt regelmatig overwogen en in dit geval moet de dosis van elk geneesmiddel worden aangepast om het optimaal effect te bekomen.

Vooraleer Rivotril toe te voegen aan een reeds ingestelde anti-epileptische behandeling, dient men in overweging te nemen dat het gebruik van multiple anti-epileptische middelen een toename van de ongewenste effecten tot gevolg kan hebben.

#### *Ouderen*

De dosis Rivotril wordt aangepast afhankelijk van de klinische respons, de verdraagbaarheid van het geneesmiddel en de leeftijd van de individuele patiënt. Er is geen aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten ouder dan 65 jaar. Er wordt geadviseerd voorzichtigheid de dag te leggen bij het verhogen van de dosering bij ouderen.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie, gebaseerd op een populatie farmacokinetische analyse (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

De veiligheid en werkzaamheid van clonazepam zijn niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening: oraal gebruik.

**Aandacht** - De druppels mogen niet rechtstreeks vanuit het flesje in de mond worden toegediend. Ze moeten worden toegediend met een lepel en kunnen worden gemengd met water, thee of fruitsap. Na elke opening van het flesje moet steeds worden nagegaan of de druppelteller goed aan de hals van het flesje vastzit.

### **4.3 Contra-indicaties**

Gekende overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige ademhalingsinsufficiëntie.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Myasthenia gravis.

Acuut gesloten-hoekglaucoom.

Rivotril mag niet gebruikt worden bij patiënten in coma of bij patiënten die geneesmiddelen, drugs of alcohol misbruiken.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag zijn gemeld bij patiënten behandeld met anti-epileptica en dit voor diverse indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies over anti-epileptica heeft een licht verhoogd risico op suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag aangetoond. Het mechanisme van dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een verhoogd risico met clonazepam niet uit.

Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale ideeën en suïcidaal gedrag en een geëigende behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verplegend personeel) dient geadviseerd te worden medische hulp te vragen bij het verschijnen van tekenen die wijzen op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag.

*Concomitant gebruik van alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken*

Concomitant gebruik van Rivotril met alcohol en/of geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk gebruik kan de klinische effecten van Rivotril versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie, ademhalingsdepressie en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5).

#### *Medische antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving*

De grootste voorzichtigheid is geboden bij patiënten met antecedenten van alcoholisme en drugsverslaving.

Net als soortgelijke geneesmiddelen kan Rivotril, afhankelijk van de dosering, toediening en individuele gevoeligheid, de reacties van de patiënt veranderen (zoals rijvaardigheid en gedrag in verkeer) (zie rubriek 4.7).

#### *Psychiatrische en paradoxale reacties*

Het is bekend dat bij gebruik van benzodiazepinen psychiatrische en paradoxale reacties kunnen optreden, zoals zenuwachtigheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressieve houding, wanen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, gedragsstoornissen en andere ongewenste effecten op het gedrag. Als dergelijke reacties optreden, dient de behandeling met Rivotril te worden stopgezet. Dergelijke reacties treden vaker op bij kinderen en bejaarden.

#### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen jonger dan 6 jaar mag het gebruik van benzodiazepinen enkel worden voorbehouden voor zeldzame, specifieke indicaties, na beslissing en onder toezicht van een specialist (kinderarts, neuropediater, psychiater, neuroloog). Kinderen vertonen een grotere gevoeligheid voor de effecten van benzodiazepinen op het centrale zenuwstelsel. Bij deze groep patiënten is het metabolisatieschema nog niet volledig ontwikkeld, hetgeen de vorming van niet-actieve metaboliëten kan belemmeren of deze onvolledig kan maken.

Bij zuigelingen en jonge kinderen kan Rivotril de speekselproductie of de bronchiale secretie verhogen. Er moet dan ook bijzondere aandacht worden besteed aan het openhouden van de luchtwegen.

#### *Specifieke patiëntengroepen*

Rivotril mag slechts met bijzondere voorzorg worden gebruikt bij spinale of cerebellaire ataxie, bij ernstige leveraandoeningen (bijv. levercirrose), bij acute intoxicatie door alcohol of andere geneesmiddelen (bijv. anti-epileptica, hypnotica, analgetica, neuroleptica, antidepressiva of lithium).

Rivotril dient met voorzichtigheid te worden toegediend bij patiënten met slaapapneu, chronische pulmonale insufficiëntie of nier- of leverinsufficiëntie en bij oudere of verzwakte patiënten. In deze gevallen moet de dosis algemeen verlaagd worden.

De dosis moet zeer nauwgezet worden aangepast bij patiënten met een voorafbestaande ademhalingsaandoening (bijv. chronisch obstructief longlijden) of een leveraandoening, en bij patiënten die worden behandeld met andere centraal werkende geneesmiddelen of anticonvulsieve middelen (zie rubriek 4.5). De effecten op het ademhalingssysteem kunnen verergerd worden door een reeds bestaande obstructie van de luchtwegen of schade aan de hersenen of als andere geneesmiddelen gegeven worden die de ademhaling onderdrukken. In het algemeen kan dit effect vermeden worden door zorgvuldige titratie van de dosis aan individuele behoeften.

Patiënten met antecedenten van depressie en/of zelfmoordpogingen moeten nauwlettend worden gevolgd.

Bij de behandeling van patiënten die meerdere verschillende types van convulsies vertonen, kan Rivotril de incidentie van veralgemeende tonisch-klonische aanvallen (grand mal) verhogen of dergelijke aanvallen uitlokken. In dit geval kan de toevoeging van passende anti-epileptica noodzakelijk zijn of moet de dosis ervan worden verhoogd. De gelijktijdige toediening van valproïnezuur en Rivotril kan leiden tot een toestand van absence.

Rivotril mag worden toegediend aan patiënten met een open-hoekglaucoom als ze een passende behandeling krijgen, maar mag niet worden gebruikt bij een acuut gesloten-hoekglaucoom.

In het algemeen mogen patiënten met epilepsie niet rijden. Zelfs als ze adequaat met Rivotril gecontroleerd zijn, dient het te worden opgemerkt dat een verhoging van de dosering of wijziging van de innametijdstippen de reacties van patiënten kan veranderen, afhankelijk van hun individuele gevoeligheid.

Anti-epileptica met inbegrip van Rivotril mogen nooit plots worden stopgezet bij epilepsiepatiënten aangezien ze een status epilepticus kunnen uitlokken. Als de arts van oordeel is dat de dosis moet worden verlaagd of dat de behandeling moet worden stopgezet, dient dat geleidelijk te gebeuren. In dergelijke gevallen wordt een combinatie met andere anti-epileptica aangegeven.

#### *Tolerantie*

Na enkele weken behandeling kan de doeltreffendheid van benzodiazepinen verminderen, wat kan leiden tot een verhoging van de dosis.

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepines kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychische afhankelijkheid van die producten. In het bijzonder kan langdurige behandeling of behandeling met hoge doses reversibele aandoeningen veroorzaken zoals dysartrie, vermindering van coördinatie van bewegingen en een gestoorde gang (ataxie), nystagmus, en stoornissen van het zicht (diplopie). Bovendien wordt het risico van anterograde amnesie, die bij het gebruik van benzodiazepinen in therapeutische doses kan optreden, bij hogere doses verhoogd. Amnesie kan met onaangepast gedrag gepaard gaan. Bij bepaalde vormen van epilepsie, is een toename van de frequentie van de aanvallen (zie 4.8) tijdens een langdurige behandeling mogelijk.

Het risico op afhankelijkheid stijgt met de dosering en de duur van de behandeling; het risico is ook groter bij patiënten met een medisch antecedent betreffende alcoholisme en/of drugsverslaving.

#### *Abstinentie*

Als er zich een lichamelijke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal plotselinge stopzetting van de behandeling ontwenningssymptomen veroorzaken. Tijdens een langetermijnbehandeling kunnen ontwenningssymptomen optreden na een lange periode van gebruik, vooral met hoge doseringen of als de dagdosering snel wordt verlaagd of als de behandeling ineens wordt stopgezet. De symptomen omvatten: tremor, zweten, agitatie, slaapstoornissen en angst, hoofdpijn, spierpijn, extreme angst, spanning, zenuwachtigheid, verwardheid, prikkelbaarheid en epilepsieaanvallen, die kunnen te wijten zijn aan de onderliggende aandoening. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, verdoving en tintelingen van de extremiteiten, overgevoeligheid voor licht, lawaai en lichamelijke contacten of hallucinaties. Aangezien het risico op ontwenningssymptomen hoger is na plotselinge stopzetting van de behandeling, moet een plotselinge stopzetting van de behandeling dus worden vermeden en moet de behandeling - zelfs als ze van korte duur is - worden stopgezet door de dagdosering geleidelijk te verlagen. Het risico van ontwenningssymptomen wordt verhoogd wanneer benzodiazepinen in combinatie met sedativa die overdag gebruikt worden (kruis-tolerantie).

#### *Porfyrie*

Clonazepam is waarschijnlijk niet porfyrogeen, alhoewel er tegenstrijdige gegevens zijn. Bij patiënten met porfyrie, dient clonazepam daarom met grote zorgvuldigheid te worden gebruikt.

#### *Rivotril 0,5 mg en 2 mg tabletten*

Rivotril 0,5 en 2 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### *Rivotril druppels voor oraal gebruik, oplossing*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen "natrium-vrij" is.

Dit geneesmiddel bevat 1,0183 g propyleenglycol per ml oplossing. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die bijvoorbeeld propyleenglycol of ethanol bevatten, kan leiden tot een ophoping van ethanol en ongewenste effecten veroorzaken, vooral bij jonge kinderen met een zwak of onvolgroeid metabolisme.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Rivotril kan gelijktijdig met één of meer anti-epileptica worden toegediend. Maar bij toevoeging van een ander geneesmiddel moet de respons op de behandeling aandachtig worden geëvalueerd gezien het hoger risico op bijwerkingen, zoals sedatie en apathie. In dergelijke gevallen moet de dosis van elk product worden aangepast om het optimale gewenste effect te bekomen.

Gelijktijdige behandeling met fenytoïne of primidon kan de plasmaconcentratie van fenytoïne of primidon veranderen (meestal verhogen).

##### *Farmacokinetische interacties*

Anti-epileptica zoals fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en valproaat kunnen de klaring van clonazepam verhogen, waardoor de plasmaconcentraties van dat laatste dalen tijdens een combinatietherapie.

Clonazepam zelf induceert de enzymen die verantwoordelijk zijn voor zijn eigen metabolisme, niet.

Selectieve serotonineheropnameremmers zoals sertraline en fluoxetine hebben geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam als ze concomitant worden toegediend.

##### *Farmacodynamische interacties*

De gelijktijdige toediening van valproïnezuur kan af en toe een status epilepticus van petit mal veroorzaken.

De gelijktijdige toediening van Rivotril en andere centraalwerkende geneesmiddelen zoals andere anti-epileptica, anaesthetica, hypnotica, psychoactieve geneesmiddelen, bepaalde analgetica en myorelaxantia, kan leiden tot een wederzijdse potentiëring van de effecten van deze geneesmiddelen. Dit is vooral het geval bij inname van alcohol. Bij combinatie met centraalwerkende geneesmiddelen moet de dosis van elk product worden aangepast om het optimaal effect te bekomen.

Epilepsiepatiënten mogen in geen enkel geval alcohol drinken als ze Rivotril nemen : alcohol kan immers het effect van het geneesmiddel wijzigen, de doeltreffendheid van de behandeling verminderen of onverwachte bijwerkingen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van clonazepam en ketoconazol kan de serumconcentraties van clonazepam verhogen en de intensiteit van de bijwerkingen van clonazepam versterken (sedatie, vermoeidheid, wartaal, vertraagde reacties en andere psychomotorische afwijkingen). Die effecten werden waargenomen bij concomitante inname van ketoconazol, itraconazol of fluconazol en andere benzodiazepines.

Theofylline is een antagonist van het farmacologisch effect van benzodiazepinen.

Buprenorfine: hoger risico op ademhalingsdepressie, kan fataal zijn. Aandachtig de risicobatenverhouding van die combinatie evalueren. De patiënt inlichten dat hij de voorgeschreven dosering moet respecteren.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### **Zwangerschap**

Op basis van de preklinische studies kan de mogelijkheid dat clonazepam aangeboren misvormingen veroorzaakt, niet worden uitgesloten. Volgens epidemiologische studies zouden anti-epileptica teratogene effecten hebben. Op basis van de gepubliceerde epidemiologische studies is het echter moeilijk uit te maken welk geneesmiddel of welke combinatie van geneesmiddelen verantwoordelijk is voor

afwijkingen bij de pasgeborene. Het zou ook kunnen dat de congenitale afwijkingen eerder te wijten zijn aan andere factoren, zoals genetische factoren of de epileptische toestand zelf. In het licht van deze gegevens mag Rivotril tijdens de zwangerschap enkel worden toegediend als de mogelijke voordelen opwegen tegen het risico voor de foetus.

Het is aangetoond dat benzodiazepinen doorheen de placenta gaan.

Tijdens de zwangerschap mag Rivotril slechts worden gebruikt wanneer dit werkelijk noodzakelijk is. Bij toediening van hoge doses of langdurige toediening van lage doses benzodiazepinen tijdens het laatste zwangerschapstrimester of tijdens de bevalling zijn gevallen van ritmestoornissen bij de foetus en hypotonie, zuigmoeilijkheden, hypothermie en ademhalingsdepressie bij de pasgeborene gerapporteerd. Bij pasgeborenen kan een abstinentiesyndroom optreden. Men dient in overweging te nemen dat zowel de zwangerschap als een plotse stopzetting van de behandeling een verergering van de epilepsie kunnen veroorzaken.

### **Borstvoeding**

Hoewel men gemerkt heeft dat clonazepam enkel in kleine hoeveelheden in de moedermelk gaat, zullen de moeders die in behandeling zijn geen borstvoeding geven. Indien het gebruik dringend en noodzakelijk is, zal de borstvoeding onderbroken worden.

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van clonazepam op de vruchtbaarheid. Studies naar reproductietoxiciteit bij ratten vertoonden een afname in het aantal zwangerschappen en het aantal overlevende nakomelingen na orale toediening van doses van 10 en 100 mg/kg/dag.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Sedatie, geheugenverlies, concentratiestoornissen en verzwakking van de spierfunctie kunnen een negatieve invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen machines te bedienen. Zelfs bij gebruik zoals voorgeschreven kan clonazepam de reacties zodanig vertragen dat de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen aanzienlijk vermindert. Deze effecten nemen nog toe bij inname van alcohol en slaaptkort. Het besturen van een voertuig, de bediening van machines en andere risico-activiteiten moeten dus worden vermeden, bij voorkeur gedurende de hele duur van de behandeling, of tenminste tijdens de eerste dagen. De beslissing hierover komt toe aan de arts en moet in elk geval worden gebaseerd op de respons van de patiënt op de behandeling en op de toegediende dosis (zie rubriek 4.8).

## **4.8 Bijwerkingen**

De volgende bijwerkingen werden vastgesteld na het in de handel brengen van clonazepam bij orale toediening:

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

Vaak  $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$

Soms  $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$

Zelden  $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$

Zeer zelden  $< 1/10000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Anafylaxie
Frequentie niet bekend	Allergische reacties
<i>Psychiatrische aandoeningen</i>	
Zelden	Verminderd libido
Frequentie niet bekend	Agitatie, nervositeit, verwarring, desoriëntatie.

	Depressie prikkelbaarheid, irritabiliteit, agressie, agitatie, nervositeit, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, nachtmerries, kleurrijke dromen Afhankelijkheid (zie rubriek 4.4) Onthouding (zie rubriek 4.4)
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Nystagmus (zie rubriek 4.4)
Zelden	Hoofdpijn
Zeer zelden	Gegeneraliseerde aanvallen
Frequentie niet bekend	Aandachtsstoornis, slaperigheid, hypotonie, duizeligheid, ataxie (zie rubriek 4.4) Dysartrie, coördinatiestoornis, loopstoornis (ataxie) Anterograde amnesie, geheugenverlies gepaard gaande met onaangepast gedrag (zie rubriek 4.4)
<i>Oogaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Diplopie (zie rubriek 4.4)
<i>Hartaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Hartstilstand, hartfalen
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Ademhalingsdepressie
<i>Maag- en darmstelselaandoeningen</i>	
Zelden	Misselijkheid, epigastrische symptomen (dyspepsie)
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Urticaria, pruritus, huiduitslag, haarverlies, pigmentatiestoornis
<i>Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Spierzwakte (zie rubriek 4.4)
<i>Nier- en urineweg aandoeningen</i>	
Zelden	Urine-incontinentie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Zelden	Erectiele disfunctie,
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>	
Vaak	Astenie (vermoeidheid)(zie rubriek 4.4)
Frequentie niet bekend	Vermindering van de reactietijd
<i>Onderzoeken</i>	
Zelden	afname van het aantal bloedplaatjes
<i>Letsel, intoxicaties en verrichtings-complicaties</i>	
Frequentie niet bekend	Vallen <sup>6</sup> , botbreuken <sup>6</sup>

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

##### *Psychiatrische aandoeningen*

Sommige patiënten worden neerslachtig (depressief) wanneer ze Rivotril gebruiken, maar dit kan ook gepaard gaan met een onderliggende ziekte. Bij gebruik van benzodiazepinen of van benzodiazepine-gerelateerde geneesmiddelen is bekend dat paradoxale reacties kunnen optreden. Als dit het geval is, zal het gebruik van het geneesmiddel worden gestaakt. Dergelijke reacties komen vaker voor bij ouderen. (zie rubriek 4.4).

##### *Zenuwstelselaandoeningen*



Reversibele aandoeningen zoals dysartrie, vermindering van coördinatie van bewegingen en een gestoorde gang (ataxie), nystagmus werden waargenomen bij langdurige behandeling of behandeling met hoge doses.

Een toename in de frequentie van aanvallen werd waargenomen bij bepaalde vormen van epilepsie. (zie rubriek 4.4).

#### *Oogaandoeningen*

Een reversibele aandoening zoals diplopie werd waargenomen bij langdurige behandeling of behandeling met hoge doses.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Een ademhalingsdepressie kan worden verergerd door een bestaande obstructieve longaandoening, een hersenaandoening of door concomitante geneesmiddelen die een ademdepressie veroorzaken. (zie rubriek 4.4).

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* De vermoeidheid is gewoonlijk van voorbijgaande aard en verdwijnt doorgaans spontaan tijdens de behandeling of bij vermindering van de dosis (zie rubriek 4.4).

#### *Letsel, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*

Het risico op vallen en fracturen neemt toe bij gelijktijdige inname van sedativa (waaronder alcoholische dranken) en bij ouderen.

Afhankelijkheid: Gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan de ontwikkeling van lichamelijke afhankelijkheid tot gevolg hebben: beëindiging van de behandeling kan leiden tot onthoudings- of rebound-verschijnselen waaronder rebound-slapeloosheid, humeurwisselingen, angst en agitatie (zie rubriek 4.4). Psychische afhankelijkheid kan optreden. Misbruik werd bij verslaafde patiënten gemeld (zie rubriek 4.4).

Clonazepam veroorzaakt slechts zelden irreversibele bijwerkingen met uitzondering van geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie, trombopenie en leverfunctiestoornissen.

#### Overige speciale populaties :

##### **Pediatriische patiënten**

<b>Systeem/Orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	geïsoleerde gevallen van reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken bij kinderen (onvolledige pubertas praecox)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	bij peuters en jonge kinderen, verhoogde productie van speeksel of van bronchiale secretie (zie rubriek 4.4)

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

#### **België**

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Postbus 97

1000 Brussel  
Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Benzodiazepines veroorzaken doorgaans slaperigheid, ataxie, dysartrie en nystagmus. Een overdosering van Rivotril is zelden levensbedreigend, maar kan areflexie, apneu, hypotensie, cardiorespiratoire depressie en coma veroorzaken. Als er een coma optreedt, duurt dat gewoonlijk enkele uren, maar het kan langer duren en cyclisch zijn, vooral bij oudere mensen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepines zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte.

Benzodiazepines verhogen de effecten van andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, zoals alcohol.

### Behandeling

Volg de vitale tekenen van de patiënt en neem ondersteunende maatregelen volgens de klinische toestand van de patiënt. De patiënten kunnen met name een symptomatische behandeling nodig hebben voor de cardiorespiratoire effecten of de effecten op het centrale zenuwstelsel.

Verdere absorptie moet worden verhinderd door gebruik te maken van een geschikte methode, bijvoorbeeld toediening van actieve kool binnen 1-2 uur. Als er actieve kool wordt gebruikt, moeten de luchtwegen worden beschermd bij slaperige patiënten. Bij een mengingestie kan een maagspoeling worden overwogen, maar dat is geen routinemaatregel.

Als de depressie van het centrale zenuwstelsel ernstig is, moet het gebruik van flumazenil, een benzodiazepineantagonist, worden overwogen. Dat mag alleen worden toegediend onder nauwgezette bewaking. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom moeten patiënten onder flumazenil worden gevolgd nadat de effecten ervan verdwenen zijn. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van flumazenil in aanwezigheid van geneesmiddelen die de epilepsiedrempel verlagen (bv. tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken van flumazenil (Anexate®) voor meer informatie over het correcte gebruik van dat geneesmiddel.

### Waarschuwing

ANEXATE (met flumazenil als actief bestanddeel), een benzodiazepine-antagonist, is **niet aangewezen** bij epilepsiepatiënten die benzodiazepinen hebben gekregen. Bij deze patiënten kan het antagonisme van het effect van de benzodiazepinen epileptische aanvallen uitlokken.

Een intoxicatie in associatie met andere sedatieve geneesmiddelen of alcohol, is een situatie die het leven van de patiënt in gevaar kan brengen. Dit geldt ook bij een onderliggende pathologie.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Hypnotica, sedativa, anxiolytica/anti-epileptica (benzodiazepine)  
ATC-code: N03A E01

Rivotril behoort tot de klasse van de benzodiazepinen. Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnosedatieve, myorelaxerende en anticonvulsieve eigenschappen. Hun werking is het gevolg van een versterking van de inhibitorische eigenschappen van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) op de neuronen.

Dierproeven en elektro-encefalografische studies bij de mens hebben aangetoond dat clonazepam talrijke types van paroxismale activiteit, zoals de piekgolfontlading bij absence-aanvallen (petit mal), de trage

piekgolf, de veralgemeende piekgolf, de pieken met temporale of andere lokalisaties en onregelmatige piekgolven, snel onderdrukt.

Clonazepam heeft een beter effect op veralgemeende elektro-encefalografische afwijkingen dan op focale afwijkingen. Uit deze vaststellingen blijkt dat clonazepam gunstige effecten heeft bij veralgemeende en focale epilepsie.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Absorptie*

Na orale toediening van Rivotril wordt clonazepam snel en volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt meestal 1 tot 4 uur na orale inname bereikt. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt 90%. Bij toediening van 6 mg/dag, verdeeld over 3 innamen, bedragen de piekplasmaconcentraties 25 tot 75 ng/ml. De plasmaconcentratie in evenwichtstoestand na herhaalde toediening van clonazepam kunnen 4-maal (na toediening eenmaal per dag) tot 8-maal (na toediening driemaal per dag) hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden gemeten na een eenmalige dosis.

### *Distributie*

Het gemiddelde distributievolume van clonazepam wordt geraamd op ongeveer 3 l/kg. De plasma-eiwitbinding bedraagt 85%.

### *Biotransformatie*

Clonazepam wordt in hoge mate door de lever gemetaboliseerd. Clonazepam wordt door oxidatieve hydroxylatie en reductie van de 7-nitro-configuratie omgezet in 7-amino- en/of 7-acetyl-amino-derivaten die nadien kunnen worden geconjugeerd. De belangrijkste metaboliet is 7-amino-clonazepam, dat slechts een lichte anti-epileptische activiteit heeft. De vier andere metabolieten komen voor in zeer kleine hoeveelheden.

Cytochroom P-450, waaronder CYP3A, kunnen een belangrijke rol spelen bij de reductie en oxidatie van clonazepam.

Vijftig tot zeventig percent van de totale radioactiviteit van een radioactief gemerkte orale dosis clonazepam wordt binnen 4 tot 10 dagen in de urine uitgescheiden en 10 tot 30% in de feces, bijna uitsluitend in de vorm van vrije of geconjugeerde metabolieten. Minder dan 0,5% van de toegediende hoeveelheid clonazepam verschijnt in onveranderde vorm in de urine.

### *Eliminatie*

De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 20 tot 60 uur (gemiddeld 30 uur).

### *Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties*

Op grond van kinetische criteria moet de dosis niet worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie. De eliminatiehalfwaardetijd bij pasgeborenen is van dezelfde orde van grootte als bij volwassenen.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet van toepassing.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Rivotril 0,5 mg tabletten: lactosemonohydraat, maiszetmeel, vooraf gegelatiniseerd aardappelzetmeel, talk, magnesiumstearaat, rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172).

Rivotril 2 mg tabletten: watervrij lactose, vooraf gegelatiniseerd maiszetmeel, microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat.

Rivotril 2,5 mg/ml drinkbare oplossing in druppels: natriumsaccharine, perzikaroma 85 502, azijnzuur, propyleenglycol en briljantblauw FCF (E133, CI42090).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Tabletten: 5 jaar

Druppels voor oraal gebruik, oplossing: 3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Tabletten van 0,5 en 2 mg: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en bij kamertemperatuur (15-25°C).

Druppels voor oraal gebruik, oplossing: bewaren beneden 30°C.

De oplossing in druppels voor oraal gebruik moet niet meer gebruikt worden 4 maanden na de eerste opening van de fles.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Tabletten van 0,5 mg: bruine glazen flessen met polyethyleen dop met 50 tabletten.

Tabletten van 2 mg: bruine glazen flessen met polyethyleen dop met 30 tabletten.

Oplossing in druppels voor oraal gebruik van 2,5 mg/ml: bruine glazen flessen met polyethyleen dop met 10 ml oplossing.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Tabletten : geen speciale maatregelen

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:

**Aandacht** - De druppels mogen niet rechtstreeks vanuit het flesje in de mond worden toegediend.

Ze moeten worden toegediend met een lepel en kunnen worden gemengd met water, thee of fruitsap.

Na elke opening van het flesje moet steeds worden nagegaan of de druppelteller goed aan de hals van het flesje vastzit.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Rivotril 0,5 mg tabletten: BE090641

Rivotril 2 mg tabletten: BE090632

Rivotril 2,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: BE090666

## **10. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

07/08/1974 / 18/10/2010

## **11. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

11/2021

Goedkeuringsdatum: 11/2021