

# 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 werkzame 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 de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten en druppels voor oraal gebruik, oplossing.

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

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Rivotril is voornamelijk geïndiceerd als aanvullende behandeling of bij refractaire gevallen voor de meeste vormen van epilepsie, in het bijzonder absence-aanvallen, waaronder atypische absence-aanvallen, het syndroom van Lennox-Gastaut, en myoklonische en atonische aanvallen. Voor infantiele spasmen (waaronder het syndroom van West) en tonisch-klonische aanvallen is het enkel geïndiceerd als aanvullende behandeling of bij refractaire gevallen.

Rivotril is geïndiceerd voor gebruik 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, anesthesist, intensivist), die zelf de dosis ervan moet bepalen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### **Algemene aanwijzingen**

*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 tabletten Rivotril van 0,5 mg kunnen in twee gelijke doses worden verdeeld en de tabletten Rivotril van 2 mg in twee of vier gelijke doses om de toediening te vergemakkelijken. De tabletten hebben breukstrepen om lagere doses te kunnen toedienen. Om de tablet te breken, moet ze met de breukstreep naar boven worden gehouden en moet van boven naar beneden druk worden uitgeoefend.

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

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

### **Dosering bij chronische behandeling**

Voordat Rivotril aan een bestaand schema met anti-epileptica wordt toegevoegd, moet er rekening mee gehouden worden dat het gebruik van meerdere anti-epileptica gepaard kan gaan met een toename van de bijwerkingen.

Om bijwerkingen in het begin van de behandeling te vermijden, moet de behandeling met Rivotril in een lage dosis worden aangevat en moet de dagdosis geleidelijk aan 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 aanvangsdosis 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 innamen niet gelijkmatig worden verdeeld, wordt de hoogste dosis toegediend vóór het slapengaan. Het niveau van de onderhoudsdosis wordt het best bereikt na 1 tot 3 weken behandeling. Zodra de onderhoudsdosis is bereikt, kan de dagdosis 's avonds in één keer worden toegediend.

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

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

#### *Ouderen*

De laagst mogelijke dosis moet worden gebruikt bij ouderen en er wordt bijzondere aandacht besteed bij het verhogen van de dosis.

#### *Nierinsufficiëntie*

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

#### *Leverinsufficiëntie*

Patiënten met ernstige leverinsufficiëntie zullen niet worden behandeld met Rivotril (zie rubriek 4.3). Patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zullen met de laagst mogelijke dosis worden behandeld.

Wijze van toediening: oraal gebruik.

**Opgelet** - 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, aangezien benzodiazepinen hepatische encefalopathie kunnen uitlokken.

Instabiele myasthenia gravis.

Acuut geslotenhoekglaucoom.

Rivotril mag niet worden gebruikt 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 placebogecontroleerde studies over anti-epileptica heeft ook 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 geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) wordt aangeraden medische hulp te zoeken bij het verschijnen van tekenen die wijzen op suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag.

#### *Leverinsufficiëntie*

Bij ernstige leverinsufficiëntie (bv. levercirrose) kunnen benzodiazepinen een rol spelen bij het uitlokken van aanvallen van hepatische encefalopathie. Rivotril moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3).

#### *Centrale zenuwstelsel (CZS), psychose en depressie*

Rivotril zal met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met ataxie.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

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

#### *Myasthenia gravis*

Zoals bij elk middel met CZS-onderdrukkende en/of spierverslappende eigenschappen is extra voorzichtigheid geboden bij de toediening van Rivotril aan een patiënt met myasthenia gravis.

Wanneer clonazepam wordt gebruikt bij patiënten met stabiele myasthenia gravis, moeten de spier- en ademhalingsfunctie nauwlettend worden gevolgd.

#### *Gelijktijdig gebruik van alcohol en/of geneesmiddelen die het CZS onderdrukken*

Gelijktijdig gebruik van Rivotril met alcohol en/of geneesmiddelen die het CZS onderdrukken, moet worden vermeden. Een dergelijk gebruik kan de klinische effecten van Rivotril versterken, wat kan leiden tot ernstige sedatie die kan resulteren in coma of de dood, ademhalingsdepressie en/of klinisch relevante cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5 en 4.9).

Rivotril zal met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij acute alcohol- of geneesmiddelenintoxicatie.

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

Rivotril zal met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met antecedenten van alcoholisme of drugsverslaving.

Net als soortgelijke geneesmiddelen kan Rivotril, afhankelijk van de dosering, toediening en individuele gevoeligheid, de reacties van de patiënt veranderen (zoals rijvaardigheid, gedrag in het 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, agressiviteit, angst, 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 ouderen.

#### *Amnesie*

Het risico op anterograde amnesie, dat kan voorkomen bij gebruik van benzodiazepinen in therapeutische doseringen, is groter bij een hogere dosis.

#### *Slaapapneu*

Behandeling met benzodiazepinen wordt niet aangeraden bij patiënten met slaapapneu vanwege het mogelijke additieve effect op de ademhalingsdepressie. Slaapapneu lijkt vaker voor te komen bij patiënten met epilepsie, en het verband tussen slaapapneu, aanvallen en postictale hypoxie in het licht van benzodiazepine-geïnduceerde sedatie en ademhalingsdepressie moet worden overwogen. Daarom mag Rivotril alleen worden gebruikt bij patiënten met epilepsie en slaapapneu als de verwachte voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's.

#### *Respiratoire aandoeningen*

De dosis Rivotril moet zorgvuldig worden aangepast aan de individuele behoeften bij patiënten met een reeds bestaande respiratoire aandoening (bv. een chronische obstructieve longziekte).

De effecten op het ademhalingsstelsel kunnen verergeren door een reeds bestaande obstructie van de luchtwegen of schade aan de hersenen of als andere geneesmiddelen worden gegeven die de ademhaling onderdrukken. In het algemeen kan dit effect worden vermeden door zorgvuldige aanpassing van de dosis aan de individuele behoeften.

#### *Epilepsie*

De dosis Rivotril moet zorgvuldig worden aangepast aan de individuele behoeften bij patiënten die worden behandeld met andere centraal werkende geneesmiddelen of anti-epileptica (zie rubriek 4.5).

Anti-epileptica, waaronder Rivotril, mogen niet abrupt worden onderbroken bij patiënten met epilepsie, aangezien dit een status epilepticus kan veroorzaken. Wanneer volgens klinisch oordeel de dosis moet worden verlaagd of onderbroken, moet dit geleidelijk aan gebeuren.

In het algemeen mogen patiënten met epilepsie niet rijden. Zelfs als ze met Rivotril voldoende onder controle zijn, moet erop worden gewezen dat een verhoging van de dosering of wijziging van de innametijdstippen de reacties van patiënten kan veranderen, afhankelijk van hun individuele gevoeligheid.

Bij de behandeling van patiënten die meerdere verschillende types van convulsies gelijktijdig vertonen, kan Rivotril de incidentie van veralgemeende tonisch-klonische aanvallen 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.

#### *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 metabolieten kan belemmeren of deze onvolledig kan maken.

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

#### *Ouderen*

De farmacologische effecten van benzodiazepinen lijken groter te zijn bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten, zelfs bij vergelijkbare plasmaconcentraties. Dit komt mogelijk door leeftijdsgerelateerde veranderingen in geneesmiddel-receptorinteracties, postreceptormechanismen en orgaanfunctie.

#### *Glaucoom*

Rivotril mag worden toegediend aan patiënten met een openhoekglaucoom als ze een passende behandeling krijgen, maar is gecontra-indiceerd voor gebruik bij een acuut geslotenhoekglaucoom.

#### *Tolerantie*

Na enkele weken herhaald gebruik kan de doeltreffendheid van benzodiazepinen verminderen, wat leidt tot een verhoging van de dosis.

#### *Afhankelijkheid*

Het gebruik van benzodiazepinen kan leiden tot de ontwikkeling van lichamelijke en psychologische afhankelijkheid van die producten (zie rubriek 4.8). Een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses kan met name omkeerbare aandoeningen veroorzaken zoals dysartrie, verstoorde bewegingscoördinatie en een gestoorde gang (ataxie), nystagmus en stoornissen van het zicht (diplopie). Bovendien wordt het risico op anterograde amnesie, die bij het gebruik van benzodiazepinen in therapeutische doses kan optreden, bij hogere doses verhoogd. Amnesie kan met ongepast 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. Misbruik is gemeld bij meervoudige drugsgebruikers. Rivotril moet met uiterste voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten betreffende alcoholisme of drugsverslaving.

#### *Abstinentie*

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

### *Porfyrie*

Bij patiënten met porfyrie dient Rivotril met voorzichtigheid te worden gebruikt, aangezien het een porfyrinogeen effect kan hebben.

### *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 aan het schema van de patiënt moet de respons op de behandeling aandachtig worden geëvalueerd gezien het hogere 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 verhogingen).

### *Farmacokinetische interacties*

Anti-epileptica zoals fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, lamotrigine en, in mindere mate, valproaat kunnen de klaring van clonazepam verhogen, waardoor de plasmaconcentraties van dat laatste tot 38% dalen tijdens de combinatietherapie.

Rivotril kan de concentraties van fenytoïne beïnvloeden. Gezien de aard van de wederzijdse interactie tussen clonazepam en fenytoïne werden bij gelijktijdige toediening met Rivotril ongewijzigde, verlaagde of verhoogde fenytoïnespiegels vastgesteld, afhankelijk van de dosering en patiëntgerelateerde factoren.

Rivotril zelf induceert niet de enzymen die verantwoordelijk zijn voor zijn eigen metabolisme. De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van Rivotril zijn niet duidelijk geïdentificeerd, maar CYP3A4 is een van de betrokken enzymen. CYP3A4-remmers (bijv. fluconazol) kunnen het metabolisme van Rivotril veranderen en leiden tot sterk verhoogde concentraties en effecten.

Selectieve serotonineheropnameremmers zoals sertraline (zwakke CYP3A4-inductor) en fluoxetine (CYP2D6-remmer) hebben geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam als ze gelijktijdig worden toegediend. Hoewel felbamaat (CYP2C19-remmer en CYP3A4-inductor) om de 12 uur toegediend in een dosis van 1200 mg statistisch significante veranderingen in de farmacokinetische parameters van clonazepam met zich meebrengt, zijn deze veranderingen minimaal en lijken ze geen klinisch effect te hebben.

### *Farmacodynamische interacties*

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

De gelijktijdige toediening van Rivotril en andere centraal werkende geneesmiddelen zoals andere anti-epileptica, anaesthetica, hypnotica, psychoactieve geneesmiddelen, bepaalde analgetica en spierverslappers kan leiden tot een wederzijdse versterking van de ongewenste effecten, zoals sedatie en cardiorespiratoire depressie. Dit is vooral het geval bij inname van alcohol. Bij combinatie met centraal werkende geneesmiddelen moet de dosis van elk product worden aangepast om het optimale 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 gelijktijdige inname van ketoconazol, itraconazol of fluconazol en andere benzodiazepinen.

Theofylline is een antagonist van het farmacologische effect van benzodiazepinen.

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

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

##### **Zwangerschap**

Op basis van preklinisch onderzoek kan de mogelijkheid dat clonazepam aangeboren misvormingen veroorzaakt niet worden uitgesloten. Volgens epidemiologische evaluaties zouden anti-epileptica teratogene effecten hebben. Op basis van de gepubliceerde epidemiologische verslagen 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 het geneesmiddel 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 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 kunnen ontweningsverschijnselen optreden. Men dient in het achterhoofd te houden dat zowel de zwangerschap als de plotse stopzetting van de behandeling een verergering van de epilepsie kunnen veroorzaken.

Bij pasgeborenen werden soms ontweningsverschijnselen gemeld met benzodiazepinen.

##### **Borstvoeding**

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

##### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over het effect van clonazepam op de vruchtbaarheid. Vruchtbaarheids- en reproductiestudies bij ratten hebben een afname in het aantal drachten en het aantal overlevende nakomelingen aangetoond 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 of op het vermogen om machines te bedienen. Zelfs bij gebruik zoals voorgeschreven kan clonazepam de reacties zodanig vertragen dat de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen sterk verminderd is. Deze effecten nemen nog toe bij inname van alcohol en slaaptkort. Het besturen van een voertuig, de bediening van machines en andere risicoactiviteiten moeten dus worden vermeden, bij voorkeur gedurende de hele duur van de behandeling, of ten minste tijdens de eerste dagen. De beslissing hierover ligt bij de arts en moet in elk geval worden gebaseerd op de respons van de patiënt op de behandeling en op de desbetreffende dosis (zie rubriek 4.8).

## 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden gemeld na het in de handel brengen van clonazepam en treden op bij orale toediening:

De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak  $\geq 1/10$

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

Soms  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$

Zelden  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$

Zeer zelden  $< 1/10.000$

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Zeer zelden	Anafylaxie
Frequentie niet bekend	Allergische reacties
<i>Psychische stoornissen</i>	
Zelden	Verminderd libido
Frequentie niet bekend	Veranderingen in emotionele en gemoedstoestand, verwarring, desoriëntatie Depressie Agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, nervositeit, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, wanen, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperactiviteit, ongepast gedrag en andere ongewenste effecten op het gedrag Afhankelijkheid (zie rubriek 4.4) Abstinentie (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, verstoorde bewegingscoördinatie en gestoorde gang (ataxie) Anterograde amnesie, geheugenverlies gepaard gaande met ongepast 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-darmstelselaandoeningen</i>	
Zelden	Misselijkheid, epigastrische symptomen
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Urticaria, pruritus, huiduitslag, haaruitval, pigmentatiestoornis
<i>Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Spierzwakte (zie rubriek 4.4)

<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Zelden	Urine-incontinentie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>	
Zelden	Erectiele disfunctie
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Asthenie (vermoeidheid) (zie rubriek 4.4)
Frequentie niet bekend	Vermindering van de reactietijd
<i>Onderzoeken</i>	
Zelden	Afname van het aantal bloedplaatjes
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Frequentie niet bekend	Vallen <sup>6</sup> , breuken <sup>6</sup>

#### Beschrijving van bepaalde bijwerkingen:

##### *Psychische stoornissen*

Sommige patiënten worden neerslachtig (depressief) wanneer ze Rivotril gebruiken, maar dit kan ook in verband worden gebracht met een onderliggende ziekte.

Bij gebruik van benzodiazepinen of van met benzodiazepinen verwante 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*

Omkeerbare aandoeningen zoals dysartrie, verstoorde bewegingscoördinatie, een gestoorde gang (ataxie) en nystagmus werden waargenomen na een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses.

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

##### *Oogaandoeningen*

Een omkeerbare aandoening zoals diplopie werd waargenomen na een langdurige behandeling of een behandeling met hoge doses.

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

Een ademhalingsdepressie kan worden verergerd door een reeds bestaande luchtwegobstructie, schade aan de hersenen of wanneer andere geneesmiddelen worden gegeven die de ademhaling onderdrukken (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).

##### *Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties*

Het risico op vallen en breuken 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 reboundverschijnselen waaronder reboundslapeloosheid, stemmingswisselingen, 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 onomkeerbare bijwerkingen met uitzondering van geïsoleerde gevallen van bloeddyscrasie, trombopenie en leverfunctiestoornissen.

#### Overige speciale populaties:

### *Pediatrische patiënten*

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie niet bekend</b>
<i>Endocriene aandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Geïsoleerde gevallen van omkeerbare ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken (onvolledige pubertas praecox)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Frequentie niet bekend	Bij peuters en jonge kinderen, verhoogde speekselproductie of 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 – zie hieronder:

### **Voor België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwekingmelden.be](http://www.eenbijwekingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

### **Symptomen**

Benzodiazepinen 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 ouderen. De ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen zijn ernstiger bij patiënten met een ademhalingsziekte. Een verhoogde frequentie van convulsies kan optreden bij patiënten met suprathérapeutische plasmaconcentraties (zie rubriek 5.2).

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

### **Behandeling**

Controleer de vitale functies 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 de 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 nauwlettend toezicht. Het heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur). Daarom moeten patiënten die flumazenil gebruiken, worden opgevolgd 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 werkzame stof), een benzodiazepine-antagonist, is **niet geïndiceerd** voor gebruik bij epilepsiepatiënten die benzodiazepinen hebben gekregen. Bij deze patiënten kan het antagonisme van het effect van de benzodiazepinen epileptische aanvallen uitlokken.

Een intoxicatie in combinatie met andere sedativa of alcohol is een situatie die het leven van de patiënt in gevaar kan brengen. Dit geldt ook bij een onderliggende aandoening.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

Rivotril behoort tot de klasse van de benzodiazepinen. Benzodiazepinen hebben anxiolytische, hypnosedatieve, spierverslappende en anticonvulsieve eigenschappen. De centrale werking van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de GABA-erge neurotransmissie op inhiberende synapsen. Bij aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor de neurotransmitter verbeterd door positieve allosterische modulatie, wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

Gegevens uit 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 bijna volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentratie wordt meestal 1 tot 4 uur na orale inname bereikt. De biologische beschikbaarheid na orale toediening bedraagt ongeveer 90% met grote verschillen tussen individuen. Bij toediening van 6 mg/dag, verdeeld over 3 innamen, bedragen de piekplasmaconcentraties 25 tot 75 ng/ml. De steady-state plasmaconcentraties na herhaalde toediening kunnen 4 maal (na toediening eenmaal per dag) tot 8 maal (na toediening driemaal per dag) hoger zijn dan de plasmaconcentraties die worden waargenomen na een eenmalige dosis.

Ernstige toxische effecten, waaronder een verhoogde frequentie van de convulsies, deden zich voor bij de meerderheid van de patiënten met een plasmaconcentratie hoger dan 100 ng/ml.

#### *Distributie*

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

#### *Biotransformatie*

Clonazepam wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever. Clonazepam wordt door oxidatieve hydroxylatie en reductie van de 7-nitro-configuratie omgezet in 7-amino- en/of 7-acetamido-derivaten, die nadien kunnen worden geconjugeerd. De belangrijkste metabooliet is 7-amino-clonazepam, dat slechts een lichte anticonvulsieve werking heeft. De vier andere metaboliëten komen voor in zeer kleine hoeveelheden. Cytochroom P-450 is betrokken bij de nitroreductie van clonazepam naar metaboliëten met weinig of geen farmacologische activiteit.

#### *Eliminatie*

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 30 tot 40 uur en is onafhankelijk van de dosis. De klaring is bijna 55 ml/min ongeacht het geslacht.

Binnen de 4 tot 10 dagen wordt 50 tot 70% van de totale radioactiviteit van een orale gemerkte dosis clonazepam via de urine uitgescheiden en 10 tot 30% via de feces, vrijwel uitsluitend in de vorm van vrije of

geconjugeerde metaboliëten. Minder dan 2% van clonazepam wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

#### *Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties*

##### Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam.

Op grond van kinetische criteria hoeft de dosis niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie.

##### Leverinsufficiëntie

De plasma-eiwitbinding van clonazepam bij patiënten met cirrose is significant anders dan bij gezonde mensen (vrije fractie  $17,1 \pm 1,0\%$  vs.  $13,9 \pm 0,2\%$ ).

Hoewel de invloed van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van clonazepam niet verder is onderzocht, wijst ervaring met een ander nauw verwant nitrobenzodiazepine (nitrazepam) uit dat de klaring van ongebonden clonazepam mogelijk verminderd kan zijn bij patiënten met levercirrose.

##### Ouderen

De farmacokinetiek van clonazepam bij ouderen is niet vastgesteld.

##### Pediatrische patiënten

Over het algemeen is de eliminatiekinetiek bij kinderen vergelijkbaar met die bij volwassenen. Na therapeutische doses bij kinderen (0,03-0,11 mg/kg) bevonden de serumconcentraties zich binnen hetzelfde bereik (13-72 ng/ml) als de doeltreffende concentraties bij volwassenen.

Bij pasgeborenen hangen de klaringswaarden af van de postnatale leeftijd. De eliminatiehalfwaardetijd bij pasgeborenen is vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Bij kinderen werden klaringswaarden van  $0,42 \pm 0,32$  ml/min/kg (2-18 jaar) en  $0,88 \pm 0,4$  ml/min/kg (7-12 jaar) gerapporteerd. Deze waarden nemen af met een toenemend lichaamsgewicht. Een ketogeen dieet bij kinderen heeft geen effect op de clonazepamconcentraties.

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

Geen gegevens verstrekt

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Rivotril 0,5 mg tabletten: lactosemonohydraat, maizetmeel, gepregelatineerd aardappelzetmeel, talk, magnesiumstearaat, rood ijzeroxide (E172) en geel ijzeroxide (E172)

Rivotril 2 mg tabletten: watervrij lactose, gepregelatineerd zetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat

Rivotril 2,5 mg/ml druppels voor oraal gebruik, oplossing: natriumsaccharine, perzikaroma 85 502, azijnzuur, propyleenglycol en briljantblauw FCF (E133, CI42090)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Gegevens niet verstrekt.

### **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 buitenverpakking ter bescherming tegen licht en bij kamertemperatuur (15 – 25 °C).

Druppels voor oraal gebruik, oplossing: bewaren beneden 25 °C.

De druppels voor oraal gebruik, oplossing moet binnen de 4 maanden na de eerste opening van de fles worden weggegooid.

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

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

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

Druppels voor oraal gebruik, oplossing van 2,5 mg/ml: bruine glazen fles met dop uit polyethyleen, met 10 ml oplossing.

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

Tabletten: geen bijzondere vereisten

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:

**Opgelet** - 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. NUMMERS 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

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

07/08/1974 / 18/10/2010

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

Goedkeuringsdatum: 07/2024