

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivatriil 0,5 mg tabletti

Rivatriil 2 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg tai 2 mg klonatsepaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Rivatriil 0,5 mg: laktoosimonohydraatti (40 mg/tabletti)

Rivatriil 2 mg: vedetön laktoosi (121,5 mg/tabletti)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rivatriil 0,5 mg: Tabletti on keltainen, jakourteellinen, halkaisijaltaan n. 8 mm ja siinä on merkintä ”0,5”.

Rivatriil 2 mg: Tabletti on valkoinen, ristiurteellinen, halkaisijaltaan n. 8 mm ja siinä on merkintä ”2”.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rivatriil on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeahoitoisten epileptisten kohtaustyyppien hoitoon, kuten tyypilliset ja epätyypilliset poissaolokohtaukset, myokloniset ja atoniset kohtaukset, yleistyvät toonisklooniset kohtaukset, infantiilispasmit (Westin syndrooma) ja Lennox-Gastaut'n syndrooma.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Normaaliannostus

Annos tulee säätää yksilöllisesti kliinisen vasteen ja siedettävyyden mukaan. Haittavaikutusten välttämiseksi on hoidon alkuvaiheessa erittäin tärkeää suurentaa päivittäistä annosta vähitellen, kunnes potilaan yksilöllinen ylläpitoannostus saavutetaan.

Alkuannostus

Lapset alle 30 kg: 0,01–0,03 mg/kg/vrk jaettuna 2–3 antokertaan. Aikuiset ja lapset yli 30 kg: 1–1,5 mg/vrk jaettuna 2–3 antokertaan.

Suosittelun ylläpitoannostus

Lapset alle 30 kg: 0,05–0,1 mg/kg/vrk. Lapset yli 30 kg: 1,5–3 mg/vrk. Aikuiset: 2–4 mg/vrk. Terapeuttisen annoksen ei tulisi ylittää 20 mg/vrk.

Kun ylläpitoannostus on saavutettu, voidaan koko annos antaa kerta-annoksena illalla. Jos Rivatril on tarpeen antaa useana kertana (2–3) päivässä, tulisi suurin annos antaa illalla. Ylläpitoannostukseen tulisi päästä 1–3 viikon hoidon jälkeen.

Annostus erityistilanteissa

Rivatrilia voidaan antaa yhdessä yhden tai useamman epilepsialääkkeen kanssa. Ennen kuin Rivatril lisätään potilaan aiempaan epilepsialääkitykseen, on otettava huomioon, että useita epilepsialääkkeitä käytettäessä haittavaikutukset saattavat lisääntyä.

Monilääketerapiassa jokaisen lääkkeen annostusta on sovittava erikseen optimaalisen tehon saavuttamiseksi.

Klonatsepaamin eliminaatio saattaa olla hitaampaa vastasyntyneiden sekä vanhusten elimistössä. Tämä on otettava huomioon annosta määrättäessä.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa Rivatril-hoitoa (ks. kohta 4.3).

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää käyttää pienintä mahdollista annosta.

Iäkkäät

Iäkkäille potilaille annetaan pienintä mahdollista annosta. Bentsodiatsepiinien farmakologiset vaikutukset näyttävät olevan iäkkäillä potilailla voimakkaampia kuin nuoremmilla potilailla, vaikka bentsodiatsepiinipitoisuus plasmassa olisi samankaltainen. Tämä saattaa johtua ikään liittyvistä muutoksista lääkkeen ja reseptorien välisessä vuorovaikutuksessa, reseptorien jälkeisissä mekanismeissa tai elinten toiminnassa.

Rivatril-lääkitys tulee lopettaa asteittain – äkkinäistä lopettamista on vältettävä.

Antotapa

Rivatril-tabletit tulee ottaa runsaan nestemäärän kanssa. Tableteissa on jakouurre ja ne voidaan jakaa annostuksen helpottamiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys klonatsepaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengitysvajaus.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

Rivatrilia ei saa käyttää potilaille, jotka ovat koomassa tai joiden tiedetään väärinkäyttävän lääkkeitä, huumeita tai alkoholia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu esiintyneen itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Myös satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois klonatsepaamin käyttäjillä.

Potilaita on seurattava itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta. Asianmukaista hoitoa on tarvittaessa harkittava. Potilaita (ja heidän omaisiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Potilasta on tarkkailtava huolella, jos hänellä on aikaisemmin todettu masennusta ja/tai itsemurhayrityksiä.

Psykiatriset ja paradoksiset reaktiot

Bentsodiatsepiinien käyttöön tiedetään liittyvän paradoksisia reaktioita, kuten levottomuutta, agitaatiota, ärtyisyyttä, aggressiivisuutta, ahdistuneisuutta, harhaluuloja, vihaa, painajaisia, aistiharhoja, psykooseja, sopimatonta käyttäytymistä ja muita käyttäytymiseen liittyviä haittavaikutuksia. Jos tällaisia vaikutuksia esiintyy, lääkkeen käyttö pitää lopettaa. Paradoksiset reaktiot ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä.

Samanaikainen alkoholin tai keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö

Rivatrilin käyttöä yhdessä alkoholin ja keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden kanssa on vältettävä. Samanaikainen käyttö voimistaa Rivatrilin kliinistä tehoa ja voi aiheuttaa kliinisesti merkitsevää hengityslamaa ja/tai kardiovaskulaarista lamaa tai voimakasta sedaatiota, joka voi johtaa koomaan tai kuolemaan (ks. kohta 4.5).

Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

Rivatrilia on käytettävä erittäin varoen potilailla, joilla on aikaisemmin todettu alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttöä. Rivatrilia on käytettävä erityisen varovaisesti, jos potilaalla on akuutti alkoholi- tai lääkeintoksikaatio (ks. kohta 4.3).

Bentsodiatsepiinien väärinkäyttö ja riippuvuus

Bentsodiatsepiinien käyttö saattaa johtaa fyysiseen ja psyykkiseen lääkeaineriippuvuuteen (ks. kohta 4.8). Erityisesti pitkäaikaishoidossa ja suurilla annoksilla käytettäessä voi esiintyä ohimeneviä haittavaikutuksia kuten dysartriaa, koordinaatio- ja kävelyvaikeuksia (ataksiaa), silmävärvettä ja kahtena näkemistä. Epäasiallinen käytös voi liittyä amnestiseen vaikutukseen. Tietyissä epilepsiamuodoissa kohtausten määrä voi lisääntyä pitkäaikaisen lääkityksen aikana (ks. kohta 4.8).

Riippuvuuden riski kasvaa, kun annosta suurennetaan ja hoitoa pidennetään. Se on myös suurempi aikaisemmin alkoholia ja/tai lääkkeitä väärinkäyttäneillä potilailla.

Jos fyysinen riippuvuus on kehittynyt, äkilliseen hoidon lopetukseen voi liittyä vieroitusoireita. Pitkäaikaishoidossa vieroitusoireita voi kehittyä erityisesti käytettäessä suuria annoksia tai jos päivittäistä annosta lasketaan nopeasti tai lääkitys lopetetaan äkillisesti. Vieroitusoireina voi esiintyä vapinaa, hikoilua, agitaatiota, unihäiriöitä ja ahdistuneisuutta, päänsärkyä, ripulia, lihaskipua, voimakasta levottomuutta, jännittyneisyyttä, rauhattomuutta, sekavuutta, ärtyneisyyttä ja epileptisiä kohtauksia, jotka voivat liittyä perussairauteen. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä derealisaatiota, depersonalisaatiota, liiallista herkkäkuuloisuutta, raajojen puutumista ja pistelyä, yliherkkyyttä valolle, äänille ja kosketukselle tai hallusinaatioita. Koska vieroitusoireiden riski on suurempi hoidon äkillisen keskeyttämisen yhteydessä, on hoidon äkillistä lopettamista vältettävä ja lääkitys, myös lyhytaikainen, lopetettava asteittain päivittäistä annostusta pienentämällä. Vieroitusoireiden riski kasvaa, kun bentsodiatsepiineja käytetään samanaikaisesti päiväkäyttöön tarkoitettujen sedatiivien kanssa (ristitoleranssi).

Maksan vajaatoiminta

Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla bentsodiatsepiinit saattavat edistää maksaenkefalopatian kehittymistä (ks. kohta 4.3). Jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa, Rivatril-valmisteen käytössä pitää olla erityisen varovainen (ks. kohta 4.2).

Keuhkosairaudet, monilääkitys

Rivatrilia on käytettävä varoen, jos potilaalla on krooninen keuhkojen vajaatoiminta tai potilas on iäkäs tai heikko (ks. kohta 4.2).

Rivatrilin annostus on suunniteltava huolellisesti, jos potilaalla on hengitystiesairaus (esim. krooninen obstruktiivinen keuhkosairaus) tai epilepsialääke tai muu samanaikainen keskushermostoon vaikuttava lääkitys (ks. kohta 4.5). Jos lisäksi annetaan muita hengitystä lamaavia lääkkeitä, voi potilaan hengitystieobstruktio tai aivovaurio pahentua. Nämä haitalliset vaikutukset voidaan yleensä välttää suunnittelemalla yksilöllinen annostus huolellisesti.

Ataksia

Rivatrilia on käytettävä erityisen varovaisesti, jos potilaalla on selkäytimestä tai pikkuaivoista johtuva ataksia.

Myasthenia gravis

Rivatril-valmiste, kuten kaikkien keskushermostoa lamaavien ja/tai lihaksia relaksoivien valmisteiden, käytössä myasthenia gravista sairastaville potilaille pitää olla erityisen varovainen.

Muistinmenetykset

Terapeuttisten bentsodiatsepiiniannosten käytöstä saattaa aiheutua anterogradista muistinmenetystä, ja riski lisääntyy suurempia annoksia käytettäessä.

Uniapnea

Bentsodiatsepiineja ei suositella potilaille, joilla on uniapneaa, koska ne saattavat vaikuttaa additiivisesti hengityslamaan. Uniapnea vaikuttaa olevan epilepsiapotilailla tavanomaisista yleisempää, ja uniapnean, kouristuskohtausten ilmaantumisen ja kohtauksen jälkeisen hypoksian välinen yhteys on otettava huomioon, koska bentsodiatsepiineista aiheutuu sedaatiota ja hengityslamaa. Epilepsiapotilaat, joilla on uniapneaa, voivat sen vuoksi käyttää Rivatrilia vain, jos oletettavat hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Porfyria

Klonatsepaami ei todennäköisesti ole porfyriinogeeninen, mutta todisteet tästä ovat ristiriitaisia. Siksi porfyriaa sairastavien potilaiden on käytettävä klonatsepaamia varoen.

Toleranssi

Klonatsepaamin teho saattaa heiketä hoidon aikana.

Reaktiokyky

Kuten muutkin samankaltaiset lääkkeet, myös Rivatril voi annoksesta, antotavasta ja yksilöllisestä herkkyydestä riippuen muuttaa potilaan reaktiokykyä (esim. ajokyky, muu liikennekäyttäytyminen; ks. kohta 4.7).

Monet epilepsiapotilaat eivät saa ajaa autoa. On syytä muistaa, että jokainen lääkeannoksen lisäys tai muutos annostusajoissa voi muuttaa potilaan reaktiokykyä yksilöllisestä herkkyydestä riippuen.

Pediatriset potilaat

Vauvoille tai pikkulapsille annettuna Rivatril voi lisätä syljen ja keuhkoputkien erityistä. Siksi hengitysteiden avoimuuteen on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Lääkityksen lopettaminen

Epilepsialääkkeiden käyttöä, mukaan lukien Rivatril, ei saa lopettaa äkillisesti, koska se voi altistaa *status epilepticus* -tilanteelle. Jos lääkkityksen vähentäminen tai keskeyttäminen on lääkärin mukaan aiheellista, se on tehtävä asteittain annostusta laskemalla. Näissä tapauksissa yhdistelmähoito muiden epilepsialääkkeiden kanssa on perusteltua.

Laktoosi-intoleranssi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Rivatriilia voidaan antaa samanaikaisesti yhden tai useamman muun epilepsialääkkeen kanssa. Hoitovastetta on seurattava huolella, koska sedaatiota ja apatiaa voi tällöin esiintyä enemmän. Näissä tilanteissa jokaisen lääkkeen annostusta on säädettävä, jotta saadaan haluttu vaikutus.

Fenytoiinin tai primidonin samanaikainen käyttö voi muuttaa fenytoiinin tai primidonin plasmapitoisuutta (yleensä suurentaa).

Farmakokineettinen lääkkeiden yhteisvaikutus

Epilepsialääkkeet fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, lamotrigiini ja vähäisemmässä määrin valproaatti voivat nopeuttaa klonatsepaamin puhdistumaa ja siten pienentää plasman klonatsepaamipitoisuutta jopa 38 %:lla yhdistelmähoidossa.

Rivatriil saattaa vaikuttaa fenytoiinipitoisuuteen. Klonatsepaamin ja fenytoiinin yhteisvaikutus on luonteeltaan kaksisuuntainen, joten fenytoiinin samanaikaisessa käytössä Rivatriilin kanssa fenytoiinipitoisuuden on todettu annostuksesta ja potilaaseen liittyvistä tekijöistä riippuen pysyvän muuttumattomina, suurenevan tai pienenevän.

Klonatsepaami ei indusoi omaan metaboliaansa vaikuttavien entsyymien toimintaa. Rivatriil-valmisteen metaboloitumiseen osallistuvia entsyymejä ei ole täysin tunnistettu, mutta CYP3A4 kuuluu niihin. CYP3A4:n estäjät (esim. flukonatsoli) saattavat heikentää Rivatriilin metaboloitumista ja johtaa pitoisuuksien suurenemiseen ja vaikutusten voimistumiseen.

Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien sertraliinin (heikko CYP3A4:n induktori) tai fluoksetiinin (CYP2D6:n estäjä) tai epilepsialääke felbamaatin (CYP2C19:n estäjä, CYP3A4:n induktori) samanaikainen käyttö ei vaikuta klonatsepaamin farmakokinetiikkaan.

Farmakodynaaminen lääkkeiden yhteisvaikutus

Klonatsepaamin ja valproaatin samanaikainen käyttö saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa petit mal -sarjakohtauksen (status epilepticuksen).

Vaikutukset vireystilaan (sedaatio), hengitykseen ja hemodynaamiikkaan voivat korostua annettaessa Rivatriilia samanaikaisesti keskushermostoon vaikuttavan lääkkeen tai alkoholin kanssa.

Rivatriilia saavien potilaiden on vältettävä alkoholin käyttöä (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdista 4.4 ja 4.9 varoitukset muista keskushermostoon vaikuttavista aineista.

Keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden yhdistelmähoidoissa on jokaisen lääkkeen annostusta säädettävä, jotta saadaan optimaalinen vaikutus.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prekliinisten tutkimustulosten perusteella ei voida poissulkea mahdollisuutta, että klonatsepaami saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu antikonvulsivisten lääkeaineiden olevan teratogeenisiä. Näiden tutkimusten perusteella on kuitenkin vaikea selvittää, mikä lääkeaine tai yhdistelmä voi aiheuttaa epämuodostumia vastasyntyneelle. On myös mahdollista, että

muut seikat, kuten geneettiset tekijät tai epilepsia, ovat lääkkeitä suurempia riskitekijöitä epämuodostumien syntymiselle. Lääkettä voi antaa raskaana olevalle potilaalle ainoastaan, jos siitä aiheutuva hyöty ylittää sikiölle aiheutuvat haitat.

Raskauden aikana Rivatrilaa voi käyttää ainoastaan pakottavista lääketieteellisistä syistä. Suuriannoksinen lääkitys raskauden viimeisen kolmanneksen tai synnytyksen aikana saattaa aiheuttaa syntyvälle lapselle sydämen sykkeen epäsäännöllisyyttä sekä vastasyntyneelle hypotermiaa, hypotoniaa, lievää hengityslamaa ja imemisrefleksin heikkenemistä. Toisaalta on muistettava, että sekä raskaus että lääkityksen äkkinäinen lopettaminen saattavat pahentaa epilepsiapotilaan sairautta.

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu vieroitusoireita vastasyntyneillä.

Imetys

Vaikka äidinmaitoon erittyy vain pieniä määriä klonatsepaamia, Rivatrilaa ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana. Mikäli lääkkeen käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Suosittelullakin annoksilla klonatsepaami voi hidastaa reaktiokykyä siinä määrin, että se haittaa suorituskykyä liikenteessä. Alkoholilla voimistaa vaikutusta.

Autolla ajoa, koneiden käyttöä tai vaarallisia tehtäviä on vältettävä lääkityksen aikana tai ainakin lääkityksen ensimmäisinä viikkoina. Lääkäriin on ratkaistava ajo- ja koneidenkäyttökykyyn liittyvät asiat potilaskohtaisesti ottaen huomioon potilaan yksilöllinen hoitovaste ja käytetty annostus (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa lueteltuja haittavaikutuksia on raportoitu esiintyneen, kun klonatsepaamia on otettu suun kautta:

Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat:

Hyvin yleinen $\geq 1/10$

Yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$

Melko harvinainen $\geq 1/1\,000 - < 1/100$

Harvinainen $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$

Hyvin harvinainen $< 1/10\,000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Hyvin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Tuntematon	Allergiset reaktiot
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Harvinainen	Libidon häiriöt
Tuntematon	Heikentynyt keskittymiskyky, levottomuus, sekavuus, tajunnan tason lasku (desorientaatio)
Tuntematon	Masennus ¹
Tuntematon	Kiihtymys ² , ärtyneisyys ² , aggressiivisuus ² ,

	agitaatio ² , hermostuneisuus ² , vihamielisyys ² , pelkotilat ² , unihäiriöt ² , painajaiset ² , vilkkaat unet ²
Tuntematon	Lääkeaineriippuvuus, vieroitusoireet (ks. kohta 4.4)
<i>Hermosto</i>	
Harvinainen	Päänsärky
Hyvin harvinainen	Epilepsia-kohtausten yleistyminen. Joissakin epilepsiatyypissä esiintyvyyden kasvu (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Uneliaisuus, reaktiokyvyn alentuminen, vähentynyt lihasjänteys, huimaus, ataksia (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Dysartria ³ , koordinaatio- ja kävelyvaikeudet (ataksia) ³ , silmävärve ³ (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Anterogradinen muistinmenetys, amnesiaan liittyvä sopimaton käytös (ks. kohta 4.4)
<i>Silmät</i>	
Yleinen	Silmävärve ³ (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Palautuvat näköhäiriöt (kaksoiskuvat) ³ (ks. kohta 4.4)
<i>Sydän</i>	
Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, mukaanlukien sydänpysähdys
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Tuntematon	Hengityslama ⁴
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Harvinainen	Pahoinvointi, ylävatsan oireilu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	
Harvinainen	Urtikaria, kutina, ihottuma, tilapäinen hiustenlähtö, pigmentaatiomuutokset
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Tuntematon	Lihashyökkös (ks. kohta 4.4)
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	
Harvinainen	Virtsankarkailu
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	

Harvinainen	Erektiohäiriö
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Yleinen	Uupumus (ks. kohta 4.4) ⁵
<i>Tutkimukset</i>	
Harvinainen	Verihiutaleiden määrän väheneminen
<i>Vammat ja myrkytykset</i>	
Tuntematon	Kaatumiset ⁶ , luunmurtumat ⁶

¹ Rivatrililla hoidetuilla potilailla voi esiintyä masennusta, mutta se voi liittyä myös perussairauteen.

² Tällaisia paradoksaalisia psyykkisiä reaktioita tiedetään esiintyneen bentsodiatsepiinien tai bentsodiatsepiinityypisten lääkeaineiden käytön yhteydessä. Jos tällaista esiintyy, lääkkeen käyttö pitää lopettaa. Nämä vaikutukset ovat todennäköisempiä lapsilla ja iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

³ Näitä korjautuvia neurologisia häiriöitä saattaa esiintyä pitkäaikaisen hoidon tai suurten annosten käytön jälkeen.

⁴ Hengityslama saattaa pahentua, jos potilaalla on ennestään hengitystietukos tai aivovaurio tai jos potilaalle on annettu muita hengitystä lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.4).

⁵ Uupumus on tavallisesti korjautuvaa ja häviää yleensä itsestään hoidon aikana tai annosta pienennettäessä (ks. kohta 4.4).

⁶ Kaatumisten ja luunmurtumien riski on suurempi, jos potilas käyttää samanaikaisesti sedatiivisia lääkkeitä tai alkoholijuomia tai jos potilas on iäkäs.

Riippuvuus: Käyttö terapeuttisinkin annoksina saattaa johtaa fyysisen riippuvuuden kehittymiseen: Hoidon lopettaminen saattaa aiheuttaa vieroitusoireita tai kimmoilmiön (rebound), mukaan lukien unettomuuden, mielialamuutosten, ahdistuneisuuden ja levottomuuden pahenemista entisestään (ks. kohta 4.4). Psykkistä lääkeriippuvuutta saattaa kehittyä. Väärinkäyttöä on raportoitu esiintyneen varsinkin useita lääkkeitä väärinkäyttävillä henkilöillä (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat:

<i>Umpieritys</i>	
Tuntematon	Palautuva ennenaikainen sukupuolinen kypsyminen (epätäydellinen, varhain kehittynyt puberteetti)
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Tuntematon	Vauvoilla ja pikkulapsilla syljen liikaeritys, lisääntynyt erityks keuhkoputkista (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Bentsodiatsepiinit aiheuttavat yleensä uneliaisuutta, ataksiaa, dysartriaa ja nystagmusta. Rivatrilin yliannostus uhkaa harvoin henkeä, jos lääkettä käytetään yksinään. Yliannostuksen löydöksiä voivat olla heijasteettomuus (arefleksia), apnea, hypotensio, kardiorespiratorinen lama ja kooma. Jos potilas on koomassa, se kestää tavallisesti muutamia tunteja, mutta erityisesti iäkkäillä potilailla kooma voi pitkittyä ja olla jaksottaista. Jos pitoisuus potilaan plasmassa on terapeutista pitoisuutta suurempi, kouristuskohtaukset saattavat tihentyä. Bentsodiatsepiinien hengitystä lamaavat vaikutukset ovat vakavampia, jos potilaalla on keuhkosairaus.

Bentsodiatsepiinit lisäävät muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden vaikutusta mukaan lukien alkoholi.

Hoito

Seurataan potilaan vitaalitoimintoja ja annetaan tukihoitoa potilaan kliinisen tilan mukaan. Potilas saattaa erityisesti tarvita oireenmukaista hoitoa kardiorespiratorisiin tai keskushermoston oireisiin.

Lisäimeytyminen tulee estää tarkoituksenmukaisella tavalla, esim. antamalla lääkehiiltä 1-2 tunnin sisällä. Jos lääkehiiltä annetaan uneliaalle potilaalle, hengitysteiden suojaus on tärkeää. Sekäkäytössä mahahuuhtelua voidaan harkita, mutta ei suoriteta rutiinitoimenpiteenä.

Jos keskushermostolama on vakava, voidaan harkita flumatseniilin (bentsodiatsepiiniantagonisti) käyttöä. Sitä tulisi antaa vain huolellisesti monitoroiduissa olosuhteissa. Lyhyen puoliintumisaajan takia (noin yksi tunti) flumatseniilia saanutta potilasta tulee seurata vaikutuksen lakkaamisen jälkeen. Flumatseniilia on käytettävä erittäin varoen, jos yliannostuksessa on mukana jokin kohtauskynnystä laskeva lääke (esim. trisykliset masennuslääkkeet). Tutustu flumatseniilin valmisteyhteenvedon lisätietojen saamiseksi.

Huom! Epilepsiapotilaille ei pidä käyttää bentsodiatsepiiniantagonisti flumatseniilia, sillä bentsodiatsepiinivaikutuksen kumoaminen saattaa näillä potilailla johtaa epileptisiin kohtauksiin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, Bentsodiatsepiinijohdokset, ATC-koodi: N03AE01

Rivatrilin vaikuttava aine, klonatsepaami, on bentsodiatsepiini, jolla on voimakas antikonvulsivinen, sedatiivinen, lihaksia rentouttava ja anksiolyyttinen vaikutus.

Bentsodiatsepiinien vaikutukset keskushermostoon johtuvat GABAergisen neurotransmission tehostumisesta inhibitorisissa synapseissa. Bentsodiatsepiinien vaikutuksesta GABA-reseptorin affiniteetti hermovälittäjäaineisiin tehostuu positiivisen allosterisen modulaation välityksellä, jolloin vapautuneen GABAn vaikutus postsynaptiseen transmembraaniseen kloridi-ionivirtaukseen lisääntyy.

Klonatsepaamin suora, inhiboiva vaikutus kortikaaliseen tai subkortikaaliseen epileptogeeniseen fokukseen on ihmisellä voitu osoittaa EEG-tutkimuksin. Samanaikaisesti konvulsivisen aktiviteetin leviämisen aivoissa on havaittu estyvän. Fokaalisessa epilepsiaassa sekä primaaristi yleistyneissä epilepsiakohtauksissa klonatsepaamilla on siten suotuisa vaikutus. Ylikompensatoriset

eksitaatioprosessit vaimenevat negatiivisen "feed-back" -ilmiön välityksellä, eikä neuronien fysiologisessa aktiviteetissa tapahdu olennaista alenemista.

Rivatriilin on usein havaittu vaikuttavan suotuisasti myös käytöshäiriöihin. Ilmeisesti tämä johtuu klonatsepaamin anksiolyyttisestä vaikutuksesta, joka sillä on suositeltua annostusta käytettäessä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Klonatsepaami imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti oraalisen tablettiannon jälkeen. Klonatsepaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–4 tunnissa ja imeytymisen puoliintumisaika on 25 minuuttia. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 90 %, mutta yksilölliset erot ovat suuria. Oraalisen 2 mg:n annoksen vaikutus on havaittavissa 30–60 minuutissa. Lapsissa tämän annoksen vaikutus kestää 6–8 tuntia ja aikuisilla 8–12 tuntia.

Klonatsepaamin vakaan tason pitoisuuden on havaittu olevan kerran päivässä annostuksella kolme kertaa korkeampi kuin yksittäisen annoksen jälkeen. Vakaan tason pitoisuuden on ennustettu olevan 5 (2 annosta/vrk) ja 7 (3 annosta/vrk) kertaa korkeammat kuin yksittäisen klonatsepaamiannoksen jälkeen. Optimaalisen tehon saavuttamiseksi epilepsiassa plasmakonsentraatioiden tulee olla 20–70 ng/ml (keskimäärin 55 ng/ml).

Valtaosalle potilaista, joilla vakaan tilan pitoisuus plasmassa oli yli 100 ng/ml, kehittyi vaikea-asteisia toksisia vaikutuksia, mukaan lukien kouristuskohtausten tihentymistä. Plasman klonatsepaamipitoisuuden ja haittavaikutusten välillä ei ole voitu osoittaa selvää korrelaatiota pahoinvointia lukuun ottamatta.

Jakautuminen

Jakautumisen puoliintumisaika on noin 0,5–1 tuntia. Jakautumistilavuus on 3 l/kg. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 82–86 %.

Biotransformaatio

Klonatsepaami metaboloituu pelkistymällä 7-amino-klonatsepaamiksi ja N-asetylaatiolla 7-asetamino-klonatsepaamiksi. Metaboliitit ovat virtsassa sekä vapaina että konjugoituneina (glukuronidina ja sulfaattina).

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 30–40 tuntia eikä se ole annoksesta riippuvainen. Puhdistuma on noin 55 ml/min sukupuolesta riippumatta, mutta painon suhteen normalisoidut arvot pienenevät, kun paino lisääntyy. 50–70 % klonatsepaamiannoksesta erittyy virtsaan ja 10–30 % ulosteeseen metaboliitteina. Klonatsepaamiannoksesta alle 2 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

Pediatriset potilaat

Klonatsepaamin eliminaatiokineetiikka lapsilla on yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla. Lapsille annettujen terapeuttisten klonatsepaamiannosten (0,03–0,11 mg/kg) jälkeen pitoisuuden vaihteluväli seerumissa oli vastaava kuin aikuisilla (13–72 ng/ml). Lapsilla raportoitu puhdistuma on 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (2–18-vuotiailla) ja 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (7–12-vuotiailla); arvot pienenevät, kun paino lisääntyy. Ketogeeninen ruokavalio ei vaikuta klonatsepaamin pitoisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klonatsepaamilla tehdyissä 18 kuukautta kestäneissä karsinogeenisyystutkimuksissa ei ole todettu hoitoon liittyviä histopatologisia muutoksia. Genotoksisuuskoeket eivät ole osoittaneet mutageenisyyteen liittyvää riskiä.

Prekliinisten tutkimustulosten perusteella ei voida poissulkea, että klonatsepaami saattaisi aiheuttaa alentunutta fertiiliteettiä ja synnynnäisiä epämuodostumia. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu antikonvulsivisten lääkeaineiden olevan teratogeenisiä. Näiden tutkimusten perusteella on kuitenkin vaikea selvittää, mikä lääkeaine tai lääkeaineyhdistelmä voi aiheuttaa epämuodostumia. On myös mahdollista, että muut seikat, kuten geneettiset tekijät tai itse epilepsia, ovat suurempia riskitekijöitä epämuodostumien syntymiselle kuin lääkkeet.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

0,5 mg: laktoosimonohydraatti (40 mg), maissitärkkelys, esigelatinoitu perunatärkkelys, punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172), talkki, magnesiumstearaatti.

2 mg: vedetön laktoosi (121,5 mg), esigelatinoitu tärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

0,5 mg: Säilytä alle 25 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

2 mg: Säilytä alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

0,5 mg: 150 tablettia ruskeassa lasipurkissa (tyypin III lasia), joka on suljettu HDPE-sulkimella.

2 mg: 100 tablettia ruskeassa lasipurkissa (tyypin III lasia), joka on suljettu HDPE-sulkimella.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

0,5 mg: 7287

2 mg: 7288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 1976

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivatriil 0,5 mg tablett

Rivatriil 2 mg tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 0,5 mg respektive 2 mg klonazepam.

Hjälpämne med känd effekt:

Rivatriil 0,5 mg: laktosmonohydrat (40 mg/tablett)

Rivatriil 2 mg: vattenfri laktos (121,5 mg/tablett)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Rivatriil 0,5 mg: Tabletten är gul, försedd med brytskåra, har en diameter på ca 8 mm och är märkt med ”0,5”.

Rivatriil 2 mg: Tabletten är vit, försedd med krysskåra, har en diameter på ca 8 mm och är märkt med ”2”.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rivatriil är avsett som tilläggsläkemedel vid behandling av svårbehandlade epileptiska anfallstyper såsom typiska och atypiska absenser, myoklona och atoniska anfall, generaliserade tonisk-kloniska anfall, infantila spasmer (Wests syndrom) och Lennox-Gastauts syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Normaldosering

Dosen ska justeras individuellt enligt kliniskt svar och tolerabilitet. För att undvika biverkningar är det mycket viktigt att i behandlingens initialskede öka den dagliga dosen stegvis, tills patientens individuella underhållsdos uppnås.

Initial dosering

Barn < 30 kg: 0,01–0,03 mg/kg/dygn fördelat på 2–3 doseringstillfällen. Vuxna och barn > 30 kg: 1–1,5 mg/dygn fördelat på 2–3 doseringstillfällen.

Rekommenderad underhållsdos

Barn < 30 kg: 0,05–0,1 mg/kg/dygn. Barn > 30 kg: 1,5–3 mg/dygn. Vuxna: 2–4 mg/dygn. Den terapeutiska dosen ska inte överskrida 20 mg/dygn.

När underhållsdosen har uppnåtts kan hela dosen ges som en enkeldos på kvällen. Om Rivatril behöver ges fördelat på flera doseringstillfällen (2–3) per dag ska den högsta dosen ges på kvällen. Underhållsdosen bör uppnås efter 1–3 veckors behandling.

Dosering i särskilda situationer

Rivatril kan ges i kombination med ett eller flera andra antiepileptika. Innan Rivatril läggs till patientens befintliga epilepsimedicinering ska hänsyn tas till det faktum att förekomsten av biverkningar kan öka när flera antiepileptika används samtidigt.

Vid kombination av flera läkemedel ska doseringen av varje läkemedel anpassas separat för att uppnå optimal effekt.

Elimineringen av klonazepam kan vara långsammare hos nyfödda samt hos äldre. Detta ska beaktas när dosen bestäms.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med svår leverfunktionsnedsättning får inte ges behandling med Rivatril (se avsnitt 4.3).

Patienter med lindrig eller medelsvår leverfunktionsnedsättning måste använda lägsta möjliga dos.

Äldre

Äldre patienter ska ges lägsta möjliga dos. De farmakologiska effekterna av bensodiazepiner verkar vara kraftigare hos äldre patienter än hos yngre, även vid jämförbara bensodiazepinkoncentrationer i plasma. Detta kan bero på åldersrelaterade förändringar i växelverkan mellan läkemedlet och receptorerna, i mekanismer relaterade till receptorerna eller i organens funktion.

Behandlingen med Rivatril ska sättas ut stegvis – abrupt utsättning måste undvikas.

Administreringssätt

Rivatriltablettorna ska tas med en riklig mängd vätska. Tablettorna har en brytskåra och kan delas för att underlätta intaget.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot klonazepam eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Svår respiratorisk insufficiens.

Svår leverfunktionsnedsättning.

Rivatril får inte ges till patienter som är i koma eller som har ett känt missbruk av läkemedel, droger eller alkohol.

4.4 Varningar och försiktighet

Självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende

Självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende har rapporterats hos patienter som fått behandling med antiepileptika, oavsett indikation. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också indikerat en något ökad risk för självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende. Mekanismen bakom riskökningen är inte känd, och en potentiellt ökad risk kan inte uteslutas beträffande klonazepamanvändare.

Patienterna ska därför övervakas för tecken på självdestruktiva tankar och självdestruktivt beteende, och lämplig behandling ska övervägas vid behov. Patienter (och deras anhöriga) ska rådas att kontakta läkare om självdestruktiva tankar eller självdestruktivt beteende uppkommer.

Patienter med depression och/eller självmordsförsök i anamnesen ska övervakas noga.

Psykiatriska och paradoxala reaktioner

Behandling med bensodiazepiner är associerad med paradoxala reaktioner såsom rastlöshet, agitation, irritabilitet, aggressivitet, ångest, vanföreställningar, ilska, mardrömmar, hallucinationer, psykoser, olämpligt beteende och andra beteendestörningar. Om sådana effekter förekommer ska läkemedlet sättas ut. Paradoxala reaktioner är mer sannolika hos barn och äldre.

Samtidigt intag av alkohol eller lugnande läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet

Samtidigt intag av Rivatril och alkohol och lugnande läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet ska undvikas. Samtidig användning förstärker den kliniska effekten av Rivatril och kan orsaka kliniskt betydelsefull andningsdepression och/eller kardiovaskulär depression eller kraftig sedation som kan leda till koma eller död (se avsnitt 4.5).

Missbruk av alkohol eller läkemedel

Rivatril ska användas med största försiktighet hos patienter som har alkohol- eller läkemedelsmissbruk i anamnesen. Rivatril ska användas med särskild försiktighet vid akut intoxikation med alkohol eller läkemedel (se avsnitt 4.3).

Missbruk och beroende av bensodiazepiner

Användning av bensodiazepiner kan leda till fysiskt och psykiskt läkemedelsberoende (se avsnitt 4.8). Särskilt vid långtidsbehandling och vid höga doser kan reversibla biverkningar förekomma, t.ex. dysartri, koordinationsproblem och gångstörningar (ataxi), nystagmus och diplopi. Olämpligt beteende kan vara kopplat till en amnestisk effekt. Vid vissa former av epilepsi kan antalet anfall öka under långtidsbehandling (se avsnitt 4.8).

Risken för beroende ökar när dosen ökas och behandlingstiden förlängs. Den är också högre hos patienter som tidigare missbrukat alkohol- och/eller läkemedel.

Om ett fysiskt beroende har utvecklats kan ett abrupt utsättande av behandlingen åtföljas av abstinenssymtom. Vid långtidsbehandling kan abstinenssymtom utvecklas särskilt vid användning av höga doser eller om den dagliga dosen minskas snabbt eller behandlingen avbryts abrupt. Abstinenssymtomen kan innefatta tremor, svettningar, agitation, sömnstörningar och ångest, huvudvärk, diarré, muskelsmärter, extrem rastlöshet, spänningstillstånd, oro, förvirring, irritabilitet och epileptiska anfall som kan vara relaterade till den underliggande sjukdomen. I svåra fall kan följande symtom förekomma: derealisation, depersonalisation, hyperakusi, domningar och stickningar i extremiteterna, överkänslighet mot ljus, ljud och fysisk beröring samt hallucinationer. Eftersom risken för abstinenssymtom är större om behandlingen avbryts abrupt ska detta undvikas och läkemedlet sättas ut gradvis genom att minska den dagliga dosen. Det gäller även vid korttidsbehandling. Risken för abstinenssymtom ökar om bensodiazepiner används tillsammans med sedativa avsedda att tas under dagtid (korstolerans).

Nedsatt leverfunktion

Bensodiazepiner kan bidra till att hepatisk encefalopati utvecklas hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3). Särskild försiktighet måste iaktas när Rivatril ges till patienter med lindrig till medelsvår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

Lungsjukdomar, behandling med flera läkemedel

Rivatriil ska användas med försiktighet om patienten har kronisk lunginsufficiens, har uppnått hög ålder eller är svag (se avsnitt 4.2).

Doseringen av Rivatriil ska planeras noga om patienten har en sjukdom i luftvägarna (t.ex. kronisk obstruktiv lungsjukdom), använder andra antiepileptika eller något annat läkemedel som påverkar centrala nervsystemet (se avsnitt 4.5). Om patienten därtill får andra läkemedel med andningsdepressiv effekt kan en befintlig respiratorisk obstruktion eller hjärnskada förvärras. Dessa negativa effekter kan vanligtvis undvikas genom noggrann anpassning av dosen till patientens individuella behov.

Ataxi

Rivatriil ska användas med särskild försiktighet om patienten har spinal eller cerebellär ataxi.

Myasthenia gravis

Liksom med alla läkemedel som har en dämpande effekt på det centrala nervsystemet och/eller är muskelrelaxerande ska särskild försiktighet iakttas när Rivatriil ges till patienter med myasthenia gravis.

Amnesi

Anterograd amnesi kan förekomma vid användning av bensodiazepiner i terapeutiska doser, och risken ökar med högre doser.

Sömnapné

Bensodiazepiner rekommenderas inte för patienter med sömnapné på grund av risken för additiva effekter på andningsdepression. Sömnapné verkar vara vanligare hos patienter med epilepsi, och sambandet mellan sömnapné, förekomst av krampanfall och postiktal hypoxi ska beaktas eftersom bensodiazepiner orsakar sedation och andningsdepression. Därför kan patienter med epilepsi och sömnapné använda Rivatriil endast om den förväntade nyttan överstiger de potentiella riskerna.

Porfyri

Klonazepam är sannolikt inte porfyriogent, men bevisen för detta är motstridiga. Därför ska patienter med porfyri använda klonazepam med försiktighet.

Tolerans

Effekten av klonazepam kan försvagas under behandlingen.

Påverkan på reaktionsförmågan

Liksom andra läkemedel av denna typ kan också Rivatriil, beroende på dos, administreringsätt och individuell känslighet, påverka patientens reaktionsförmåga (t.ex. körförmåga eller annat trafikbeteende; se avsnitt 4.7).

Många patienter med epilepsi får inte köra bil. Det finns skäl att komma ihåg att varje tillägg av en dos eller ändring av tidpunkten när dosen tas kan påverka patientens reaktionsförmåga, beroende på individuell känslighet.

Pediatrik population

Rivatriil kan orsaka hypersalivation eller bronkiell hypersekretion hos spädbarn och småbarn. Därför är det viktigt att säkerställa att luftvägarna hålls öppna.

Avbrytande av behandlingen

Behandling med antiepileptika, däribland Rivatril, får inte avbrytas abrupt eftersom det kan framkalla *status epilepticus*. Om läkaren bedömer att det är befogat att sänka dosen eller avbryta behandlingen ska det ske genom gradvis nedtrappning av dosen. Kombinationsbehandling med andra antiepileptika är indicerat i dessa fall.

Laktosintolerans

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Rivatril kan ges samtidigt med ett eller flera andra antiepileptika. Terapisvaret ska följas noga, eftersom sedation och apati då kan förekomma i högre grad. I dessa fall måste doseringen av varje läkemedel anpassas för att uppnå önskad effekt.

Samtidig användning av fenytoin eller primidon kan påverka plasmakoncentrationen av fenytoin eller primidon (vanligen öka den).

Farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner

De antiepileptiska läkemedlen fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, lamotrigin och i mindre utsträckning även valproinsyra kan öka clearance av klonazepam och därmed minska plasmakoncentrationen av klonazepam med upp till 38 % vid kombinationsbehandling.

Rivatril kan påverka koncentrationen av fenytoin. Interaktionen klonazepam–fenytoin är dubbelriktad till sin natur, och därmed har fenytoinnivåerna visat sig vara antingen oförändrade, öka eller minska vid samtidig användning av Rivatril, beroende på dos och patientrelaterade faktorer.

Klonazepam inducerar inte enzymer som påverkar dess egen metabolism. Enzymerna som deltar i metaboliseringen av Rivatril har inte identifierats till fullo, men CYP3A4 hör till dem. CYP3A4-hämmare (t.ex. flukonazol) kan försvaga metaboliseringen av Rivatril och leda till ökade koncentrationer och förstärkt effekt.

Samtidig användning av de selektiva serotoninupptagshämmarna sertralin (svag CYP3A4-inducerare) eller fluoxetin (CYP2D6-hämmare) eller antiepileptikumet felbamat (CYP2C19-hämmare, CYP3A4-inducerare) påverkar inte klonazepams farmakokinetik.

Farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner

Samtidig användning av klonazepam och valproinsyra kan i sällsynta fall framkalla petit mal-serieanfall (*status epilepticus*).

Ökad effekt på vakenhetsgrad (sedation), andning och hemodynamik kan bli följderna när Rivatril ges samtidigt med andra centralt verkande läkemedel eller alkohol.

Patienter som får Rivatril ska undvika användning av alkohol (se avsnitt 4.4).

För varningar om andra centralt verkande ämnen, se avsnitt 4.4 och 4.9.

Vid kombinationsbehandling med centralt verkande läkemedel ska doseringen av varje läkemedel justeras för att erhålla optimal effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Utgående från resultat från prekliniska studier går det inte att utesluta att klonazepam kan orsaka medfödda missbildningar. Från epidemiologiska studier finns belegg för att antikonvulsiva läkemedel är teratogena. Utgående från dessa studier är det dock svårt att fastställa vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som kan orsaka missbildningar hos det nyfödda barnet. Möjligheten finns också att andra faktorer, t.ex. genetiska faktorer eller själva epilepsin, är större riskfaktorer för uppkomst av missbildningar än läkemedlen. Läkemedlet kan ges till gravida patienter endast om fördelarna överstiger de potentiella riskerna för fostret.

Under graviditet får Rivatril användas endast av tvingande medicinska skäl. Tillförsel av höga doser under sista trimestern eller under förlossningen kan ge upphov till oregelbunden hjärtrytm hos det ofödda barnet. Hos det nyfödda barnet kan det ge upphov till hypotermi, hypotoni, lindrig andningsdepression och försvagad sugreflex. Å andra sidan finns det skäl att komma ihåg att både graviditeten i sig och abrupt utsättning av läkemedlet kan orsaka exacerbation hos patienter med epilepsi.

I samband med användning av bensodiazepiner har abstinenssymtom rapporterats hos nyfödda barn.

Amning

Även om endast små mängder klonazepam utsöndras i bröstmjölken ska Rivatril inte användas under amning. Om användning av läkemedlet är nödvändigt ska amningen avbrytas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Även vid rekommenderade doser kan klonazepam försämra reaktionsförmågan i en sådan grad att prestationsförmågan i trafiken påverkas negativt. Denna effekt förstärks av alkohol.

Att köra bil, hantera maskiner eller utföra farliga uppgifter ska undvikas helt eller åtminstone under de första veckorna av behandlingen. Det är upp till läkaren att fatta beslut om enskilda patienters förmåga att framföra fordon och använda maskiner, och beslutet ska baseras på patientens individuella terapi-svar och dosering (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som listas i tabellen har rapporterats vid peroralt intag av klonazepam:

Biverkningarnas frekvensområden är följande:

Mycket vanliga $\geq 1/10$

Vanliga $\geq 1/100 - < 1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$

Mycket sällsynta $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Immunsystemet</i>	
Mycket sällsynta	Anafylaktisk reaktion
Ingen känd frekvens	Allergiska reaktioner
<i>Psykiska störningar</i>	
Sällsynta	Libidostörningar
Ingen känd frekvens	Försämrad koncentrationsförmåga, rastlöshet, konfusion, sänkt medvetandegrad (desorientering)

Ingen känd frekvens	Depression ¹
Ingen känd frekvens	Upprördhet ² , irritabilitet ² , aggressivitet ² , agitation ² , nervositet ² , fientlighet ² , skräck ² , sömnstörningar ² , mardrömmar ² , livliga drömmar ²
Ingen känd frekvens	Läkemedelsberoende, abstinenssymtom (se avsnitt 4.4)
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Huvudvärk
Mycket sällsynta	Ökning av epilepsianfall. Ökad frekvens av anfall vid vissa typer av epilepsi (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Somnolens, nedsatt reaktionsförmåga, muskelhypotoni, yrsel, ataxi (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Dysartri ³ , koordinationsproblem och gångstörningar (ataxi) ³ , nystagmus ³ (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Anterograd amnesi, olämpligt uppförande relaterat till amnesi (se avsnitt 4.4)
Ögon	
Vanliga	Nystagmus ³ (se avsnitt 4.4)
Ingen känd frekvens	Reversibla synrubbingar (diplopi) ³ (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	Hjärtsvikt, inklusive hjärtstillestånd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Ingen känd frekvens	Andningsdepression ⁴
Magtarmkanalen	
Sällsynta	Illamående, symtom från övre buken
Hud och subkutan vävnad	
Sällsynta	Urtikaria, pruritus, utslag, övergående alopeci, pigmentförändringar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Myasteni (se avsnitt 4.4)
Njurar och urinvägar	
Sällsynta	Urininkontinens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Erektill dysfunktion
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Trötthet (se avsnitt 4.4) ⁵
Undersökningar	
Sällsynta	Minskat antal trombocyter
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Ingen känd frekvens	Fall ⁶ , frakturer ⁶

¹Depression kan förekomma hos patienter som fått behandling med Rivatril, men den kan också vara relaterad till den underliggande sjukdomen.

²Det är känt att sådana här paradoxala psykiska reaktioner har förekommit i samband med användning av bensodiazepiner eller bensodiazepinliknande läkemedel. Om sådana uppkommer måste läkemedlet

sättas ut. Paradoxala reaktioner förekommer med större sannolikhet hos barn och hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

³Dessa reversibla neurologiska störningar kan förekomma efter långtidsbehandling eller användning av höga doser.

⁴Andningsdepressionen kan förvärras om patienten har en befintlig respiratorisk obstruktion eller hjärnskada eller har fått andra läkemedel med andningsdepressiv effekt (se avsnitt 4.4).

⁵Tröttheten är vanligen reversibel och går i regel över av sig själv under behandlingen eller vid minskning av dosen (se avsnitt 4.4).

⁶Risken för fall och frakturer ökar om patienten samtidigt använder sederande läkemedel eller alkoholhaltiga drycker eller om patienten är äldre.

Beroende: Även användning i terapeutiska doser kan leda till utveckling av ett fysiskt beroende: Avslutande av behandlingen kan orsaka abstinenssymtom eller en förstärkt reboundeffekt, som innefattar insomni, humörsvängningar, ångest och rastlöshet (se avsnitt 4.4). Psykiskt läkemedelsberoende kan utvecklas. Missbruk har rapporterats förekomma särskilt hos personer som missbrukar flera läkemedel (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

<i>Endokrina systemet</i>	
Ingen känd frekvens	Reversibel utveckling av förtida sekundära könskaraktärer (ofullständig tidig pubertet)
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	
Ingen känd frekvens	Hypersalivation, bronkiell hypersekretion hos spädbarn och småbarn (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Bensodiazepiner orsakar vanligen somnolens, ataxi, dysartri och nystagmus. Överdoser av Rivatril är sällan livshotande om läkemedlet används som monoterapi. Fynden vid överdosering kan vara areflexi, apné, hypotension, kardiorespiratorisk depression och koma. Om koma uppträder varar den vanligtvis i några timmar, men särskilt hos äldre patienter kan koman vara mer långvarig och cyklisk. Ökad frekvens av krampanfall kan förekomma hos patienter med plasmakoncentrationer som överstiger den terapeutiska koncentrationen. Bensodiazepinernas andningsdepressiva effekter är mer allvarliga hos patienter med en lungsjukdom.

Bensodiazepiner ökar effekten av andra centralt verkande medel, inklusive alkohol.

Behandling

Patientens vitala funktioner ska följas och stödåtgärder sättas in beroende på patientens kliniska status. Patienten kan särskilt behöva symtomatisk behandling för kardiorespiratoriska eller centralnervösa symtom.

Ytterligare absorption ska förhindras på lämpligt sätt, t.ex. genom administrering av medicinskt kol inom 1–2 timmar. Om medicinskt kol ges till dåsiga patienter är skydd av luftvägarna viktigt. Vid blandförgiftning kan ventrikelsköljning övervägas, dock inte som rutinåtgärd.

Vid allvarlig CNS-depression kan användning av flumazenil (en bensodiazepinantagonist) övervägas. Den ska endast ges under noggrann övervakning. Flumazenil har en kort halveringstid (cirka en timme) och därför måste patienter som fått läkemedlet övervakas efter att effekten av läkemedlet avtagit. Flumazenil ska användas med extrem försiktighet om överdoseringen innefattar läkemedel som sänker krampröskeln (t.ex. tricykliska antidepressiva medel). Se produktresumén för flumazenil för ytterligare information.

Observera! Bensodiazepinantagonisten flumazenil ska inte ges till epileptiker, eftersom upphävning av bensodiazepineffekten kan framkalla epileptiska anfall hos dessa patienter.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, Bensodiazepinderivat, ATC-kod: N03AE01

Den aktiva substansen i Rivatril, klonazepam, är en bensodiazepin med en kraftig antikonvulsiv, sedativ, muskelrelaxerande och anxiolytisk effekt.

Bensodiazepiners effekter på centrala nervsystemet sker via förstärkning av den GABA-medierade neurotransmissionen vid inhibitoriska synapser. I närvaro av bensodiazepiner ökar GABA-receptorns affinitet för neurotransmittorer genom positiv allosterisk modulering, och detta resulterar i en ökad effekt av frisatt GABA på det postsynaptiska transmembrana kloridjonflödet.

Man har kunnat påvisa klonazepams direkta, inhiberande effekt på det kortikala eller subkortikala epileptogena fokuset hos människa genom EEG-undersökningar. Samtidigt har man observerat att spridningen av den konvulsiva aktiviteten i hjärnan förhindras. Klonazepam har därmed en gynnsam effekt vid fokal epilepsi samt vid primärt generaliserade epilepsianfall. Överkompensatoriska excitationprocesser dämpas via negativ feedback; i neuronernas fysiologiska aktivitet sker ingen väsentlig minskning.

Man har ofta observerat en gynnsam effekt av Rivatril också på beteendestörningar. Troligen beror detta på den anxiolytiska effekt som klonazepam har vid rekommenderad dos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Klonazepam absorberas snabbt och nästan fullständigt efter peroral administrering av en tablett. Maximal plasmakoncentration av klonazepam uppnås inom 1–4 timmar, och halveringstiden för absorption är 25 minuter. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 90 %, men de individuella skillnaderna är stora.

Effekten av en oral dos på 2 mg kan observeras inom 30–60 minuter. Hos barn varar effekten av denna dos i 6–8 timmar och hos vuxna i 8–12 timmar.

Koncentrationen av klonazepam vid steady state har observerats vara tre gånger högre vid administrering en gång dagligen än efter en enkeldos. Koncentrationen vid steady state har förutspått vara 5 gånger (2 doser/dygn) och 7 gånger (3 doser/dygn) högre än efter en enkeldos klonazepam. För att uppnå optimal effekt vid epilepsi ska plasmakoncentrationerna vara 20–70 ng/ml (i genomsnitt 55 ng/ml).

Hos majoriteten av patienterna med en plasmakoncentration vid steady state på > 100 ng/ml utvecklades svåra toxiska effekter, inklusive en ökad frekvens av krampanfall. Ingen klar korrelation mellan plasmakoncentrationen av klonazepam och förekomsten av biverkningar har kunnat påvisas, förutom när det gäller illamående.

Distribution

Halveringstiden för distribution är cirka 0,5–1 timme. Distributionsvolymen är 3 l/kg. Bindningsgraden till plasmaproteiner är 82–86 %.

Metabolism

Klonazepam metaboliseras genom reduktion till 7-aminoklonazepam och via N-acetylering till 7-acetaminoklonazepam. Metaboliterna återfinns i urinen som både fria och konjugerade substanser (glukuronid och sulfat).

Eliminering

Halveringstiden för elimination är 30–40 timmar, och den är inte beroende av dos. Clearance är cirka 55 ml/min oberoende av kön, men värdena som normaliserats i fråga om vikt minskade när vikten ökade. 50–70 % av klonazepamdosen utsöndras i urinen och 10–30 % i feces som metaboliter. Mindre än 2 % av klonazepamdosen utsöndras i oförändrad form i urinen.

Pediatrisk population

Generellt liknar elimineringskinetiken för klonazepam hos barn den som observerats hos vuxna. Efter terapeutiska klonazepamdoser till barn (0,03–0,11 mg/kg) var variationsintervallet för serumkoncentrationen motsvarande det hos vuxna (13–72 ng/ml). Hos barn rapporterades clearancevärden på 0,42 +/- 0,32 ml/min/kg (ålder 2–18 år) och 0,88 +/- 0,4 ml/min/kg (ålder 7–12 år). Dessa värden minskade med ökande kroppsvikt. Ketogen kost påverkar inte koncentrationerna av klonazepam.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I 18 månader långa karcinogenicitetsstudier med klonazepam konstaterades inga behandlingsrelaterade histopatologiska förändringar. Gentoxicitetstester har inte indikerat någon risk relaterad till mutagenicitet.

Utgående från resultat från prekliniska studier går det inte att utesluta att klonazepam skulle kunna orsaka nedsatt fertilitet och medfödda missbildningar. Från epidemiologiska studier finns belegg för att antikonvulsiva läkemedel är teratogena. Utgående från dessa studier är det dock svårt att fastställa vilket läkemedel eller vilken läkemedelskombination som kan orsaka missbildningar. Möjligheten finns också att andra faktorer, t.ex. genetiska faktorer eller själva epilepsin, är större riskfaktorer för uppkomst av missbildningar än läkemedlen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

0,5 mg: laktosmonohydrat (40 mg), majsstärkelse, pregelatiniserad potatisstärkelse, röd och gul järnoxid (E 172), talk, magnesiumstearat.

2 mg: vattenfri laktos (121,5 mg), pregelatiniserad stärkelse, mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

0,5 mg: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

2 mg: Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 mg: 150 tabletter i en brun glasburk (typ III-glas) försluten med ett HDPE-lock.

2 mg: 100 tabletter i en brun glasburk (typ III-glas) försluten med ett HDPE-lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,5 mg: 7287

2 mg: 7288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 augusti 1976

Datum för den senaste förnyelsen: 6 maj 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.02.2022