

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rivotril 0,5 mg compresse  
Rivotril 2 mg compresse  
Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Rivotril 0,5 mg compresse.* Una compressa contiene: clonazepam 0,5 mg.  
*Rivotril 2 mg compresse.* Una compressa contiene: clonazepam 2 mg.  
*Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali soluzione.* 1 mL della soluzione gocce contiene: clonazepam 2,5 mg (1 goccia = circa 0,1 mg di sostanza attiva).

#### Eccipienti con effetti noti:

*Rivotril 0,5 mg compresse e 2 mg compresse* contengono lattosio.  
*Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali soluzione* contiene sodio, benzile benzoato (contenuto nell'aroma di pesca) e glicole propilenico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Rivotril è disponibile in compresse e in gocce orali, soluzione.  
La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

La maggior parte delle forme cliniche epilettiche nel neonato e nel bambino. In particolare:

- piccolo male tipico o atipico;
- crisi tonico-cloniche generalizzate, primarie o secondarie;
- stato di male in tutte le sue espressioni cliniche.

Rivotril è inoltre indicato nell'epilessia dell'adulto e nelle crisi focali.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di Rivotril è essenzialmente individuale e va stabilita caso per caso sulla base della risposta clinica e della tolleranza.

Prima di aggiungere Rivotril ad una terapia anticonvulsivante esistente, si deve considerare che l'uso di più anticonvulsivanti può comportare un aumento di effetti indesiderati.

#### Posologia

Per evitare all'inizio del trattamento la comparsa di effetti collaterali, è indispensabile aumentare progressivamente la dose giornaliera finché non sia stata raggiunta la dose di mantenimento.

La dose iniziale **per i neonati e bambini fino ai 10 anni di età (o fino ai 30 kg di peso)** è di 0,01-0,03 mg/kg/die da dividere in 2-3 somministrazioni. La dose deve essere aumentata di non più di 0,25-0,5 mg, ogni terzo giorno, fino a quando è raggiunta una dose di mantenimento giornaliera di

circa 0,1 mg/kg o le crisi convulsive sono controllate o gli effetti indesiderati precludono ulteriori aumenti.

Nei bambini, la dose massima giornaliera, da non superare, è di 0,2 mg/kg.

Sulla base del dosaggio stabilito per i bambini fino a 10 anni (o fino ai 30 kg di peso) e per gli adulti (sotto), la dose iniziale raccomandata per i **bambini e gli adolescenti tra i 10 e i 16 anni di età** è di 1-1,5 mg/die da dividere in 2-3 somministrazioni. La dose può essere aumentata di 0,25-0,5 mg ogni terzo giorno fino a quando viene raggiunta la dose di mantenimento individuale (solitamente 3-6 mg/die).

La dose iniziale per gli **adulti** non deve superare 1,5 mg/die da dividersi in 3 somministrazioni. La dose può essere aumentata per incrementi di 0,5 mg, ogni tre giorni, fino a quando le crisi convulsive sono adeguatamente controllate o gli effetti indesiderati precludono ulteriori aumenti.

La dose di mantenimento deve essere stabilita individualmente per ciascun paziente sulla base della risposta. Di solito è sufficiente una dose di mantenimento di 3-6 mg/die.

Negli adulti, la dose terapeutica massima, da non superare, è di 20 mg.

La dose giornaliera deve essere ripartita in 3 somministrazioni uguali. Se le dosi non possono essere divise equamente, quella maggiore deve essere assunta prima di andare a dormire.

La dose di mantenimento va raggiunta dopo 1-3 settimane di trattamento.

Per facilitare l'adattamento della posologia alle esigenze individuali e per rendere agevole il frazionamento della dose totale giornaliera, è consigliabile utilizzare nel neonato le gocce di Rivotril (1 goccia = circa 0,1 mg di sostanza attiva) e nell'adulto nella fase iniziale di trattamento, le compresse da 0,5 mg.

Le gocce devono essere somministrate con un cucchiaino o possono essere mescolate con acqua, tè o succo di frutta.

Per facilitare la somministrazione le compresse di Rivotril da 0,5 mg possono essere frazionate in metà uguali, mentre quelle da 2 mg possono essere frazionate in metà o quarti uguali.

Le compresse presentano una linea di frattura per consentire la somministrazione di dosi più basse. Per rompere la compressa, tenerla con la linea di frattura rivolta verso l'alto e applicare una pressione verso il basso.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani deve essere usata la dose più bassa possibile e particolare attenzione deve essere posta durante la fase di titolazione iniziale.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### *Insufficienza renale*

La sicurezza e l'efficacia di clonazepam in pazienti con insufficienza renale non sono state studiate, tuttavia, sulla base dei criteri farmacocinetici, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con severa compromissione epatica non devono essere trattati con clonazepam (vedere paragrafo 4.3). I pazienti con compromissione epatica da media a moderata devono ricevere la dose più bassa possibile.

#### *Epilessia*

Clonazepam può essere somministrato con uno o più agenti antiepilettici. In questi casi la dose di ciascun medicinale deve essere regolata in modo da ottenere l'effetto ottimale.

Come con tutti gli antiepilettici, il trattamento con clonazepam non deve essere interrotto improvvisamente, ma deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.8).

#### *Modo di impiego del flacone-contagocce*

Tenere il flacone verticalmente, con l'apertura rivolta verso il basso. Se il liquido non scende, capovolgere il flacone più volte, o agitare delicatamente.

Attenzione: non versare Rivotril gocce in bocca direttamente dal flacone.  
Dopo ogni apertura assicurarsi che il contagocce sia bloccato sul collo del flacone.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.  
L'impiego di Rivotril è controindicato in pazienti che presentino compromissione epatica severa, dal momento che le benzodiazepine possono far precipitare l'encefalopatia epatica.

Può essere impiegato in soggetti con glaucoma ad angolo aperto che ricevono una terapia adeguata, ma è controindicato nel glaucoma acuto ad angolo chiuso.

Il prodotto è inoltre controindicato nella insufficienza renale severa e nella insufficienza respiratoria severa.

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza.

Rivotril non deve essere usato nei pazienti in coma, o in pazienti con noto abuso di sostanze farmacologiche, droghe o alcool.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Durante il trattamento con clonazepam può verificarsi una perdita di efficacia.

#### *Compromissione epatica*

Le benzodiazepine hanno un ruolo contributivo nel precipitare episodi di encefalopatia epatica nella compromissione epatica severa. È necessario prestare particolare cautela quando si somministra Rivotril a pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato (vedere paragrafo 4.3).

#### *SNC, psicosi e depressione*

Rivotril deve essere usato con particolare cautela nei pazienti con atassia.

Le benzodiazepine non sono indicate per il trattamento primario della malattia psicotica.

In diverse situazioni sono stati riportati nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici ideazione e comportamento suicidari. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo di farmaci antiepilettici ha evidenziato un lieve aumentato rischio di ideazione e comportamento suicidari. Il meccanismo di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per clonazepam.

Quindi, i pazienti che presentano segni di ideazione e comportamento suicidari devono essere monitorati e in tal caso un trattamento appropriato deve essere considerato. I pazienti (e coloro che li assistono) devono essere informati di prestare attenzione nel caso dovessero presentarsi tali segni.

I pazienti con una storia di depressione o di tentato suicidio devono essere mantenuti sotto stretta osservazione.

#### *Miastenia grave*

Come con qualsiasi sostanza che abbia proprietà deprimenti del SNC e/o miorilassanti, bisogna prestare particolare attenzione quando si somministra Rivotril a pazienti affetti da miastenia grave.

#### *Reazioni psichiatriche e "paradosse"*

È noto che, quando si usano le benzodiazepine, possono verificarsi reazioni paradosse, come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, ansia, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamenti inappropriati ed altri effetti negativi sul comportamento. Se questo si dovesse verificare, l'uso del farmaco deve essere interrotto. Le reazioni paradosse si presentano più facilmente nei bambini e negli anziani.

Il rischio dei sintomi da interruzione è aumentato quando le benzodiazepine sono usate con i sedativi giornalieri (tolleranza crociata).

#### *Patologie respiratorie*

A causa della possibile depressione respiratoria, Rivotril dovrebbe essere impiegato con prudenza in pazienti con malattie respiratorie croniche (ad es. malattie polmonari ostruttive croniche).

La dose di Rivotril deve essere prontamente aggiustata sulla base dei requisiti individuali nei pazienti con preesistente malattia dell'apparato respiratorio (ad es. malattia polmonare ostruttiva cronica) o del fegato e in pazienti sottoposti a trattamento con altri farmaci ad azione centrale (vedere paragrafo 4.5). Gli effetti sull'apparato respiratorio possono essere aggravati da una preesistente ostruzione delle vie aeree o da un danno celebrale o se sono stati somministrati altri farmaci in grado di deprimere la respirazione. Di regola, questo effetto può essere evitato da un aggiustamento individuale della dose.

#### *Epilessia*

La dose di Rivotril deve essere prontamente aggiustata sulla base dei requisiti individuali nei pazienti sottoposti a trattamento con altri farmaci ad azione centrale o agenti anti-convulsivanti (antiepilettici) (vedere paragrafo 4.5). Se impiegato in soggetti che presentano varie forme di convulsioni, Rivotril può aumentare l'incidenza o indurre la comparsa di crisi tonico-cloniche generalizzate (grande male). Si può perciò rendere necessaria l'aggiunta di anticonvulsivanti adeguati oppure l'aumento di dosaggio degli stessi. L'uso concomitante di acido valproico e di Rivotril può produrre stato di assenza.

Soggetti predisposti, se trattati con clonazepam a dosi elevate e per periodi prolungati, possono presentare dipendenza, così come avviene con gli altri farmaci ad attività ipnotica, sedativa ed atarassica.

Nei pazienti epilettici i farmaci anticonvulsivanti compreso il Rivotril non devono essere interrotti improvvisamente in quanto possono precipitare la malattia epilettica. Quando, a giudizio del clinico, emerge la necessità di ridurre la dose o di interromperla, questo deve essere fatto gradualmente. In tali casi è indicata una combinazione con altri farmaci antiepilettici.

In alcune forme di epilessia è possibile un aumento della frequenza delle convulsioni (vedere paragrafo 4.8) nel trattamento a lungo termine.

Di regola, ai pazienti epilettici non è permesso guidare. Anche se adeguatamente controllati con Rivotril, deve essere ricordato che ogni aumento del dosaggio o cambiamento dei tempi di assunzione possono modificare le reazioni dei pazienti in funzione della suscettibilità individuale (vedere paragrafo 4.7).

#### *Abuso e dipendenza*

L'uso delle benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica (vedere paragrafo 4.8). L'abuso è stato segnalato in pazienti poliabusatori.

Il trattamento prolungato o ad alta dose, può condurre a disturbi reversibili quali disartria, ridotta coordinazione dei movimenti, disturbi dell'andatura (atassia), nistagmo e visione doppia (diplopia).

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, il termine brusco del trattamento sarà accompagnato dai sintomi da astinenza. Durante il trattamento a lungo termine, i sintomi d'astinenza possono svilupparsi dopo un lungo periodo, specialmente con dosi elevate o se la dose giornaliera viene ridotta rapidamente o se il trattamento viene interrotto improvvisamente.

I sintomi includono tremore, sudorazione, agitazione, disturbi del sonno e ansia, cefalea, diarrea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, irrequietezza, modificazioni dell'umore, confusione, irritabilità e crisi convulsive epilettiche che possono essere associate alla patologia sottostante. Nei casi severi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia,

intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico o allucinazioni.

Poiché il rischio di sintomi d'astinenza è maggiore dopo l'interruzione improvvisa del trattamento, la sospensione brusca del farmaco deve essere evitata ed il trattamento, anche se solo di breve durata, deve essere terminato attraverso una riduzione graduale della dose giornaliera.

#### *Amnesia*

Il rischio di amnesia anterograda che può verificarsi con l'utilizzo delle benzodiazepine a dosi terapeutiche, aumenta per i dosaggi più alti. L'effetto amnesico può essere associato con anomalie del comportamento e in certe forme un aumento della frequenza delle convulsioni.

#### *Apnea del sonno*

Le benzodiazepine non sono raccomandate nei pazienti con apnea del sonno, per i possibili effetti aggiuntivi sulla depressione respiratoria.

L'apnea del sonno sembra essere più comune nei pazienti con epilessia e deve essere tenuta in considerazione la relazione tra apnea del sonno, il verificarsi di crisi convulsive e l'ipossia post-ictale, alla luce della depressione respiratoria e della sedazione indotta da benzodiazepine. Pertanto, Rivotril deve essere utilizzato nei pazienti epilettici con apnea del sonno solo quando il beneficio atteso supera il rischio potenziale.

#### *Uso concomitante di alcool/deprimenti del SNC*

L'uso concomitante di Rivotril con alcool e/o con farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale deve essere evitato. Tale uso concomitante potrebbe aumentare gli effetti clinici di Rivotril, tra i quali possibile sedazione profonda (che può portare al coma e alla morte) e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.5 e 4.9).

#### *Rischio derivante dall'uso concomitante di oppioidi*

L'uso concomitante di Rivotril e oppioidi può comportare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di sedativi, quali benzodiazepine e farmaci correlati come Rivotril e oppioidi deve essere limitata ai pazienti nei quali non è possibile ricorrere a opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere Rivotril in concomitanza con degli oppioidi, deve essere usata la dose minima efficace, e la durata del trattamento deve essere più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere seguiti attentamente per segni e sintomi di depressione respiratoria e sedazione. In tal senso, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e le persone che prestano loro assistenza (ove applicabile) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

L'alcool sotto qualsiasi forma può provocare, indipendentemente dalla terapia, crisi epilettiche; è perciò indispensabile che i pazienti sotto trattamento con Rivotril si astengano dal consumare bevande alcoliche. Associato a Rivotril, l'alcool può alterare gli effetti del farmaco, compromettere i risultati del trattamento o provocare reazioni secondarie non prevedibili.

#### *Storia clinica di abuso di alcool o di farmaci*

Soggetti tendenti alla tossicodipendenza, come ad esempio gli alcolizzati e i tossicomani, dovrebbero essere tenuti sotto stretto controllo quando assumono Rivotril, per la loro predisposizione a sviluppare abitudine e dipendenza.

Rivotril deve essere usato con estrema cautela in pazienti con intossicazione acuta o storia di abuso di alcool e farmaci.

#### *Porfiria*

Clonazepam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con porfiria, perché potrebbe avere un effetto porfirogenico.

#### *Pazienti anziani*

Gli effetti farmacologici delle benzodiazepine sembrano essere maggiori nei pazienti anziani rispetto ai giovani, anche a concentrazioni plasmatiche simili di benzodiazepine, probabilmente per le differenze relazionate all'età nell'interazione farmaco-recettore, nei meccanismi post-recettoriali e nella funzione d'organo.

#### *Uso pediatrico*

Nei neonati e nei bambini Rivotril può causare un aumento della produzione di saliva e di secrezioni bronchiali. Quindi particolare attenzione deve essere posta nel mantenere le vie respiratorie pervie.

#### *Altre avvertenze speciali e precauzioni d'impiego*

Poiché Rivotril può determinare un aumento della salivazione, si dovrà tener conto di quest'aspetto prima di prescrivere il farmaco a pazienti che abbiano difficoltà a controllare le secrezioni

Durante terapia protratta con Rivotril è consigliabile effettuare periodici esami emocromocitometrici e test di funzionalità epatica.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderati da interazione.

Rivotril deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con apnea notturna, insufficienza polmonare cronica o danno della funzione renale ed epatica, negli anziani, nei soggetti debilitati. In questi casi la dose deve essere generalmente ridotta.

Poiché i metaboliti di Rivotril vengono escreti per via urinaria, allo scopo di evitarne un eccessivo accumulo il farmaco dovrebbe essere somministrato con prudenza in pazienti con compromissione della funzione renale.

#### *Informazioni importanti su alcuni eccipienti*

Le compresse contengono **lattosio** quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Le gocce orali, soluzione contengono:

#### **Sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè è essenzialmente "senza sodio".

#### **Benzile benzoato (contenuto nell'aroma di pesca)**

Questo medicinale può contenere fino ad un massimo di 0,48 mg di benzile benzoato per goccia di medicinale. I benzoati possono comportare l'aumento della bilirubinemia a seguito del distacco della bilirubina dall'albumina che può aumentare l'ittero neonatale ed evolvere in kernittero (depositi di bilirubina non coniugata nel tessuto cerebrale).

#### **Glicole propilenico**

Questo medicinale contiene circa 40 mg di glicole propilenico per goccia di medicinale.

La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati e nei bambini con meno di 5 anni di età.

Sebbene il glicole propilenico non ha mostrato effetti tossici sulla riproduzione e lo sviluppo in animali o umani, può raggiungere il feto ed è stato ritrovato nel latte materno. Come conseguenza, la somministrazione di glicole propilenico a pazienti in gravidanza o in allattamento deve essere considerata caso per caso.

Il monitoraggio clinico è richiesto per i pazienti con insufficienza epatica o renale a causa di vari eventi avversi attribuiti al glicole propilenico come disfunzione renale (necrosi tubulare acuta), danno renale acuto e disfunzione epatica.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Rivotril può essere somministrato con uno o più agenti antiepilettici. La probabilità di interazioni farmacocinetiche con questi altri medicinali è bassa.

Cio nonostante, l'aggiunta di un ulteriore farmaco antiepilettico al regime terapeutico dei pazienti dovrebbe prevedere una pronta valutazione della risposta al trattamento a causa di effetti indesiderati

più probabili quali sedazione ed apatia. In tali casi, la dose di ciascun farmaco deve essere aggiustato al fine di ottenere l'effetto desiderato ottimale.

#### *Interazioni farmacocinetiche tra farmaci*

I farmaci antiepilettici fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina e in misura minore valproato possono aumentare la clearance di clonazepam riducendone quindi le concentrazioni plasmatiche fino al 38% in caso di trattamenti di combinazione.

Rivotril potrebbe influenzare le concentrazioni di fenitoina. Considerata la natura bi-direzionale dell'interazione clonazepam-fenitoina, sono stati trovati livelli di fenitoina immutati, aumentati o diminuiti dopo la co-somministrazione con Rivotril, in base al dosaggio e a fattori relativi al paziente. Il concomitante trattamento con primidone, può modificare le concentrazioni plasmatiche del primidone (solitamente aumentati).

Rivotril non induce gli enzimi responsabili del suo metabolismo. Gli enzimi coinvolti nel metabolismo di Rivotril non sono stati chiaramente identificati, ma comprendono il CYP3A4. Gli inibitori del CYP3A4 (es. fluconazolo) possono ridurre il metabolismo di Rivotril e portare a concentrazioni ed effetti esagerati.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina, come la sertralina (debole induttore del CYP3A4), la fluoxetina (inibitore del CYP2D6) e il farmaco anti-epilettico felbamato (inibitore del CYP2C19, induttore del CYP3A4), non alterano i parametri farmacocinetici di clonazepam in caso di associazione.

#### *Interazioni farmacodinamiche tra farmaci*

Quando Rivotril è usato in associazione a farmaci che deprimono il SNC, compreso l'alcool, possono aumentare gli effetti collaterali come l'effetto sedativo e la depressione cardio-respiratoria.

#### Oppioidi

L'uso concomitante di farmaci sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Rivotril con oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

L'alcool deve essere evitato in pazienti che ricevono Rivotril (vedere paragrafo 4.4).

Per le avvertenze relative ad altri farmaci che deprimono il SNC, incluso l'alcool, vedere il paragrafo 4.9.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non somministrare nel primo trimestre di gravidanza; nell'ulteriore periodo, così come nella prima infanzia, il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

Alle pazienti che potrebbero iniziare una gravidanza o che siano in età fertile deve essere fornita una consulenza specialistica.

La necessità del trattamento antiepilettico deve essere rivalutata quando la paziente pianifica una gravidanza.

Il rischio di difetti congeniti è aumentato di un fattore da 2 a 3 volte nella prole di madri trattate con un antiepilettico; quelli più frequentemente riportati sono labbro leporino, malformazioni cardiovascolari e difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3).

Dalle valutazioni epidemiologiche vi è evidenza che i farmaci anticonvulsivanti abbiano effetto teratogeno. In ogni caso, è difficile determinare, sulla base dei reports epidemiologici pubblicati, quale farmaco o combinazione di farmaci sia responsabile dei difetti nei neonati.

Esiste anche la possibilità che altri fattori, ad esempio fattori genetici o la stessa condizione epilettica, possano essere più importanti della terapia farmacologica nel portare a difetti della nascita. In considerazione di questo, il medicinale deve essere somministrato alle donne in gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il rischio per il feto.

La politerapia con farmaci antiepilettici può essere associata con un rischio più alto di malformazioni congenite della monoterapia. Perciò è importante che si pratichi la monoterapia ogni volta che sia possibile.

Durante la gravidanza, Rivotril può essere somministrato solo se strettamente necessario. La somministrazione di alte dosi nell'ultimo trimestre di gravidanza o durante il travaglio può causare irregolarità nel battito cardiaco del nascituro e ipotermia, ipotonia, moderata depressione respiratoria e scarso nutrimento nel neonato.

Non si deve praticare una brusca interruzione della terapia antiepilettica per il pericolo di una ripresa di attacchi epilettici che potrebbe avere gravi conseguenze sia per la madre che per il bambino.

A seguito di uso di benzodiazepine sono stati riportati occasionalmente sintomi d'astinenza nei neonati.

#### Allattamento

Poiché il principio attivo di Rivotril passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Poiché Rivotril determina effetti depressivi a livello del SNC, i pazienti trattati con questo farmaco dovrebbero astenersi dalle occupazioni che richiedono un alto grado di vigilanza, come ad esempio l'operare su macchinari o la guida di autoveicoli.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati più frequenti di Rivotril sono riferibili ad un'azione depressiva sul SNC. L'esperienza ha dimostrato che circa il 50% dei pazienti accusa sonnolenza e circa il 30% atassia: in alcuni casi questi disturbi possono diminuire con il passare del tempo.

Turbe del comportamento sono state rilevate nel 25% dei pazienti circa. Altri effetti indesiderati sono elencati per sistema.

*Disturbi del sistema immunitario:* sono stati riportati con le benzodiazepine reazioni allergiche e rari casi di anafilassi. In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

*Patologie endocrine:* sono stati riportati casi isolati di sviluppo reversibile delle caratteristiche sessuali secondarie premature nei bambini (pubertà precoce incompleta).

*Disturbi psichiatrici:* sono stati osservati disturbi dello stato emotivo e dell'umore, disturbi della memoria, stato confusionale, disorientamento. In pazienti trattati con Rivotril può manifestarsi depressione che può anche essere associata con la patologia sottostante.

Sono state osservate reazioni paradosse: irrequietezza, irritabilità, aggressività, stato di agitazione, nervosismo, ostilità, ansia, disturbi del sonno, delirio, collera, incubi e sogni anormali, allucinazioni, psicosi, iperattività, comportamenti inappropriati e altri comportamenti negativi.

In questi casi, l'uso del farmaco dovrebbe essere interrotto. Le reazioni paradosse sono più probabili nei bambini e negli anziani.

In rari casi può manifestarsi un cambio della libido.

*Patologie del sistema nervoso:* alterazione dell'attenzione, sonnolenza, rallentamento delle reazioni, ipotonia muscolare, tremore, vertigini, atassia (vedere paragrafo 4.4). Questi effetti indesiderati possono avvenire abbastanza frequentemente e sono di norma transitori e generalmente scompaiono spontaneamente in corso di trattamento o con riduzione del dosaggio. Possono essere parzialmente prevenuti incrementando il dosaggio lentamente ad inizio del trattamento.

Sono stati osservati rari casi di cefalea.

Sono stati osservati casi molto rari di crisi generalizzate.



Si possono verificare disturbi reversibili, quali disartria, ridotta coordinazione motoria e dell'andatura (atassia) e nistagmo (vedere paragrafo 4.4).

Amnesia anterograda ed effetti amnesici, i quali possono essere associati ad alterazioni del comportamento (vedere paragrafo 4.4).

Un aumento della frequenza di convulsioni con certe forme di epilessia (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie dell'occhio:* si possono verificare disturbi reversibili della visione (diplopia) (vedere paragrafo 4.4).

Comune: nistagmo.

*Patologie cardiache:* palpitazioni, è stata riportata insufficienza cardiaca incluso arresto cardiaco.

*Patologie respiratorie toraciche e mediastiniche:* può verificarsi depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4). Questo effetto può essere aggravato da una pre-esistente ostruzione delle vie aeree o da un danno celebrale o se sono stati somministrati altri farmaci in grado di deprimere la respirazione. Di regola, questo effetto può essere evitato attraverso un aggiustamento individuale della dose.

Congestione toracica, rinorrea, disturbi del respiro, ipersecrezione delle vie respiratorie superiori. Nei neonati e nei bambini, aumentata produzione di saliva o di secrezione.

*Patologie gastrointestinali:* i seguenti effetti sono stati riportati in rari casi: nausea e sintomi epigastrici, disturbi dell'appetito, scialorrea, turbe dell'alvo, secchezza delle fauci, gastrite.

*Patologie epatobiliari:* epatomegalia, aumento transitorio delle transaminasi sieriche e della fosfatasi alcalina.

*Patologie del sistema emolinfopoietico:* anemia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* i seguenti effetti sono stati riportati in rari casi: orticaria, prurito, rash, perdita transitoria di capelli, alterazione della pigmentazione.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* debolezza muscolare. Questo effetto indesiderato può avvenire abbastanza frequentemente ed è di norma transitorio e generalmente scompare spontaneamente in corso di trattamento o con riduzione del dosaggio. Può essere parzialmente prevenuto incrementando il dosaggio lentamente ad inizio del trattamento. (vedere paragrafo 4.4).

*Patologie renali e urinarie:* in rari casi può verificarsi incontinenza urinaria.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:* in rari casi può verificarsi disfunzione erettile.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:* deterioramento dello stato di salute fisica generale, ipertermia, fatica (stanchezza, debolezza) (vedere paragrafo 4.4).

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* disidratazione, variazioni ponderali.

*Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:* cadute e fratture. Il rischio di cadute e fratture è aumentato in pazienti che assumono in concomitanza sedativi (incluse bevande alcoliche) e nei pazienti anziani.

*Esami diagnostici:* in rari casi può verificarsi riduzione della conta piastrinica.

Popolazione pediatrica

Patologie endocrine: casi isolati di sviluppo reversibile di premature caratteristiche secondarie sessuali (pubertà precoce incompleta). (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *Sintomi*

Le benzodiazepine comunemente causano sonnolenza, atassia, disartria e nistagmo.

Un sovradosaggio di Rivotril, se assunto da solo, è raramente pericoloso per la vita, ma può determinare areflessia, apnea, ipotensione, depressione cardiorespiratoria e coma.

Il coma, se sopravviene, dura solitamente poche ore ma può protrarsi più a lungo ed essere ciclico, soprattutto nei pazienti anziani.

Con concentrazioni plasmatiche superiori a quelle terapeutiche può verificarsi un aumento della frequenza delle convulsioni.

Gli effetti depressivi respiratori associati alle benzodiazepine sono più seri nei pazienti con patologie respiratorie.

Le benzodiazepine aumentano gli effetti dei farmaci con attività depressiva sul sistema nervoso centrale, incluso l'alcool. I sintomi di sovradosaggio o di intossicazione variano notevolmente da persona a persona in rapporto all'età, al peso corporeo e alla risposta individuale.

##### *Trattamento*

Monitorare i segni vitali del paziente e definire misure di supporto in relazione allo stato clinico del paziente stesso. In particolare, i pazienti possono richiedere un trattamento sintomatico per gli effetti cardiorespiratori o gli effetti sul sistema nervoso centrale.

L'assorbimento deve essere prevenuto con un metodo appropriato, per esempio trattamento con carbone attivo entro 1-2 ore. Se si utilizza carbone attivo, proteggere le vie respiratorie se il paziente è privo di coscienza.

In caso di ingestione di più farmaci deve essere presa in considerazione una lavanda gastrica, ma non come misura di routine.

In caso di severa depressione del sistema nervoso centrale, prendere in considerazione l'uso di flumazenil, un antagonista delle benzodiazepine. Questo deve essere somministrato solo in condizioni strettamente monitorate. Flumazenil ha un'emivita breve (circa un'ora), quindi i pazienti cui è stato somministrato devono essere monitorati dopo che i suoi effetti si sono esauriti. Flumazenil deve essere usato con estrema cautela in presenza di farmaci che possono abbassare la soglia convulsiva (ad esempio antidepressivi triciclici). Per ulteriori informazioni su l'uso corretto di questo medicinale fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo al flumazenil.

**Attenzione** il flumazenil non ha indicazione in pazienti con epilessia trattati con benzodiazepine. L'antagonismo dell'effetto delle benzodiazepine può provocare convulsioni in questi pazienti.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettico, codice ATC: N03AE01

Il principio attivo di Rivotril è il clonazepam, una benzodiazepina dotata di spiccate proprietà antiepilettiche.

Come per qualsiasi farmaco antiepilettico, il meccanismo di azione di Rivotril non è esattamente conosciuto.

Le azioni centrali delle benzodiazepine sono mediate dall'aumento della neurotrasmissione GABAergica alle sinapsi inibitorie. In presenza di benzodiazepine, l'affinità del recettore del GABA per il neurotrasmettitore è aumentata attraverso modulazione allosterica positiva, determinando un

aumento dell'azione del GABA rilasciato sul flusso transmembrana degli ioni cloruro a livello postsinaptico.

Vi sono, inoltre, dati da sperimentazione nell'animale che mostrano un effetto del clonazepam sulla serotonina.

La sperimentazione nell'animale e speciali indagini elettroencefalografiche nell'uomo hanno tuttavia rivelato che clonazepam sopprime rapidamente molti tipi di attività parossistiche, incluse le scariche punta-onda nelle assenze (piccolo male), punta-onda lenta, punta-onda generalizzata, punte con localizzazione temporale o altre localizzazioni così come i complessi punta-onda irregolari.

Le anomalie generalizzate dell'elettrocardiogramma, vengono sopresse con maggiore regolarità delle anomalie focali. Sulla base di queste evidenze Rivotril influenza perciò favorevolmente sia l'epilessia focale, sia le crisi generalizzate.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il clonazepam è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale di Rivotril compresse, e i livelli plasmatici massimi di clonazepam vengono raggiunti in un periodo solitamente di 1-4 ore. L'emivita di assorbimento è di circa 25 minuti. La biodisponibilità assoluta è intorno al 90 % con grandi differenze intraindividuali. Le compresse di Rivotril sono bioequivalenti alla soluzione orale per quanto riguarda l'entità dell'assorbimento di clonazepam, mentre la velocità di assorbimento è lievemente più bassa con le compresse.

In seguito alla somministrazione una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche di clonazepam allo stato stazionario sono 3 volte più elevate di quelle successive a una singola somministrazione orale; i rapporti di accumulo prevedibili con i regimi di somministrazione in due e tre volte al giorno sono rispettivamente pari a 5 e 7. Dopo somministrazioni orali multiple di 2 mg per tre volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario precedente la somministrazione sono mediamente di 55 ng/mL. La correlazione dose-risposta di clonazepam è lineare. La concentrazione plasmatica target di clonazepam per l'effetto anticonvulsivante è compresa fra 20 e 70 ng/mL.

Effetti tossici gravi, incluso l'aumento della frequenza delle convulsioni, si sviluppano maggiormente nei pazienti con concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario superiori a 100 ng/ml.

Dopo somministrazione i.m., le concentrazioni plasmatiche massime di clonazepam si raggiungono in circa 3 ore, con una biodisponibilità assoluta del 93 %. Sono state osservate occasionalmente irregolarità nei profili di assorbimento di clonazepam dopo somministrazione i.m.

### Distribuzione

Clonazepam si distribuisce molto rapidamente ai vari organi e tessuti, con una distribuzione preferenziale nel tessuto cerebrale.

L'emivita di distribuzione è di circa 0,5-1 ora. Il volume di distribuzione è di 3 l/kg. Il legame con le proteine plasmatiche è di 82-86 %.

### Biotrasformazione

Clonazepam è ampiamente metabolizzato per riduzione a 7-amino-clonazepam e per N-acetilazione a 7-acetamino-clonazepam. È presente anche un'idrossilazione in posizione C-3. Nella nitroriduzione di clonazepam nei metaboliti farmacologicamente inattivi o debolmente attivi è coinvolto il Citocromo P-450 3A4.

I metaboliti sono presenti nelle urine come composti sia liberi sia coniugati (glucoronide e solfato).

### Eliminazione

L'emivita media di eliminazione è di 30-40 ore ed è indipendente dalla dose. La clearance è vicino a 55 mL/min indipendentemente dal sesso, ma i valori normalizzati sono diminuiti con un aumento del peso corporeo.

Il 50-70 % della dose è escreto con le urine e il 10-30 % nelle feci come metaboliti. L'escrezione urinaria di clonazepam immodificato è solitamente inferiore al 2% della dose somministrata.

### ***Farmacocinetica in popolazioni speciali***

#### *Danno renale*

Il danno renale non altera i parametri farmacocinetici di clonazepam. Sulla base dei criteri farmacocinetici, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Il legame del clonazepam alle proteine plasmatiche nei pazienti cirrotici è significativamente diverso rispetto ai soggetti sani (frazione libera 17,1±1,0% vs 13,9±0,2%). Nonostante l'incidenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di clonazepam non sia stata ulteriormente valutata, l'esperienza con altre nitrobenzodiazepine strettamente correlate (nitrazepam) indica che la clearance del clonazepam non legato potrebbe essere ridotta nella cirrosi epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti anziani*

Non è stata valutata la farmacocinetica di clonazepam nelle popolazioni anziane.

#### *Pazienti pediatrici*

Nel complesso la cinetica di eliminazione nei bambini è simile a quella osservata negli adulti. Dopo l'assunzione di dosi terapeutiche nei bambini (0,03 - 0,11 mg/kg) le concentrazioni sieriche ricadevano nello stesso intervallo (13 - 72 ng/mL) di concentrazioni efficaci negli adulti. Nei neonati dosi di 0,10 mg/kg, alla fine di una breve infusione, hanno portato a concentrazioni comprese tra 28-117 ng/mL, scendendo a 18 - 60 ng/mL 30 minuti più tardi, che sono state tollerate senza effetti collaterali apprezzabili.

Nei neonati i valori di clearance dipendono dall'età postnatale.

L'emivita di eliminazione nei neonati è dello stesso ordine di grandezza di quella osservata negli adulti.

Nei bambini sono stati riportati valori di clearance di 0,42±0,32 mL/min/kg (età 2 - 18 anni) e 0,88±0,4 mL/min/kg (età 7 - 12 anni); questi valori sono diminuiti con l'aumentare del peso corporeo. La dieta chetogenica nei bambini non influenza le concentrazioni di clonazepam.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta del clonazepam è molto bassa: nel ratto e nel topo la DL50 è superiore a 4000 mg/kg.

Anche gli studi di tossicità cronica hanno dimostrato assenza di patologia imputabile al prodotto, in studi su cani (3, 10 o 30 mg/kg p.o. 6 giorni per settimana per 12 mesi) e su ratti.

#### *Carcinogenicità*

Non sono stati condotti con clonazepam studi di carcinogenesi di 2 anni. Tuttavia, in uno studio di 18 mesi di somministrazione cronica nei ratti, non sono state osservate alterazioni istopatologiche correlate al trattamento fino alla dose testata più elevata di 300 mg/kg/die.

#### *Mutagenicità*

I test di genotossicità condotti in sistemi batterici con attivazione metabolica *in vitro* o mediata dall'ospite non hanno indicato una potenziale genotossicità di clonazepam.

#### *Alterazione della fertilità*

Gli studi che hanno valutato la fertilità e la capacità riproduttiva generale nei ratti, hanno evidenziato una riduzione del tasso di gravidanze e una ridotta sopravvivenza dei neonati con le dosi di 10 e 100 mg/kg/die.

#### *Teratogenicità*

A seguito di somministrazione orale di clonazepam durante l'organogenesi in topi e ratti, con dosi rispettivamente fino a 20 o 40 mg/kg/die, non si sono osservati effetti avversi nelle madri o embriofetali.

In diversi studi nel coniglio, in seguito a dosi di clonazepam fino a 20 mg/kg/die, si è osservata una bassa incidenza, non dose-dipendente, di malformazioni di uno stesso tipo (palatoschisi, apertura palpebrale, difetti del tubo neurale e agli arti) (vedere paragrafo 4.6).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Rivotril 0,5 mg compresse*

**lattosio**, amido di mais, amido di patata pregelatinizzato, ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), talco, magnesio stearato.

*Rivotril 2 mg compresse*

**lattosio**, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, magnesio stearato.

*Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali soluzione*

saccarina sodica, aroma di pesca, glicole propilenico, acido acetico glaciale.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

Rivotril compresse: 5 anni.

Rivotril gocce orali soluzione: 3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Rivotril compresse:*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

*Rivotril gocce orali soluzione:*

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

*Rivotril 0,5 mg compresse, Rivotril 2 mg compresse*

blister in materiale plastico accoppiato con nastro di alluminio.

*Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione*

flacone in vetro ambrato da 20 mL, contenente 10 mL di soluzione, dotato di contagocce.

(1 goccia = circa 0,1 mg)

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

*Rivotril 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione*

Attenzione: non versare Rivotril gocce in bocca direttamente dal flacone.

Dopo ogni apertura assicurarsi che il contagocce sia bloccato sul collo del flacone.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Roche S.p.A. - Viale G.B. Stucchi,110 - 20900 Monza (MB)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

2,5 mg/mL gocce orali soluzione - flacone da 10 mL	AIC n° 023159039
20 compresse 0,5 mg	AIC n° 023159054
20 compresse 2 mg	AIC n° 023159066

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

2,5 mg/mL gocce orali soluzione - flacone da 10 mL	Febbraio 1975
20 compresse 0,5 mg	Agosto 1999
20 compresse 2 mg	Agosto 1999

Data del rinnovo più recente: giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**Soggetto alla disciplina del D.P.R. n. 309/90 - e s.m.i.-Tabella Medicinali Sez. E**