

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Rivotril tabletten 0,5 mg, tabletten**  
**Rivotril tabletten 2 mg, tabletten**  
**Rivotril druppels, druppels voor oraal gebruik, oplossing 2,5 mg/ml**  
**Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie, concentraat voor oplossing voor injectie**  
**1 mg/ml**

clonazepam

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Rivotril druppels niet direct vanuit het flesje in de mond druppelen.  
Overtuigt u zich ervan - elke keer nadat u het flesje geopend heeft - dat de druppelaar goed is bevestigd in de hals van het flesje.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Rivotril en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Rivotril en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?**

Rivotril bevat als werkzame stof clonazepam, een stof die behoort tot een groep medicijnen genaamd benzodiazepinen. Clonazepam heeft anticonvulsieve eigenschappen, wat betekent dat het medicijn (epileptische) aanvallen voorkomt.

Rivotril wordt door artsen voorgeschreven voor de meeste vormen van epilepsie, waaronder lichte aanvallen (petit mal) en tonisch-clonische aanvallen, als aanvullende behandeling of in het geval dat andere behandelingen niet het gewenste effect hebben gehad.

De injectievorm van Rivotril wordt voorgeschreven voor de behandeling van 'status epilepticus' (een langdurende epileptische aanval of een aantal epileptische aanvallen achter elkaar zonder dat de persoon tussendoor bij bewustzijn komt).

### **2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- U bent allergisch voor andere medicijnen uit de benzodiazepinengroep.
- U heeft ernstige ademhalingsproblemen.
- U heeft een ernstige leveraandoening (bijvoorbeeld levercirrose).

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

Benzylalcohol, een hulpstof in de oplossing voor injectie, kan schadelijk zijn voor pasgeboren kinderen, met name te vroeg geboren kinderen; daarom mag Rivotril injectie niet bij pasgeborenen gebruikt worden.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?**

- Vertel het uw arts voordat u dit medicijn gebruikt wanneer u aan spierzwakte lijdt.
- Vertel het uw arts voordat u dit medicijn gebruikt als u lijdt aan een tijdelijke ademstilstand tijdens de slaap, vaak gepaard gaand met snurken (slaap-apneusyndroom), omdat hierdoor een mogelijk effect van Rivotril op uw ademhaling vergroot kan worden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u merkt dat u erg slaperig wordt of als uw ademhaling trager en minder diep wordt.
- Houd rekening met de mogelijkheid van het ontstaan van:
  - Gewenning. Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het effect minder worden.
  - Afhankelijkheid. Behandeling met Rivotril en andere benzodiazepinen kan er toe leiden dat er bij de gebruiker de neiging ontstaat steeds maar te moeten doorgaan met het gebruik van Rivotril en er een vorm van "verslaving" optreedt: een moeilijk te bedwingen zucht naar herhaald gebruik van het medicijn.  
Deze neiging neemt toe bij langdurig gebruik, bij hoge doseringen en bij patiënten met een geschiedenis van alcohol- en drugsmisbruik. Met name een behandeling van lange duur of met een hoge dosering kan leiden tot aandoeningen van tijdelijke aard zoals spraakstoornis, verminderde coördinatie van bewegingen of loopstoornis, snelle ritmische beweging van de oogbol en dubbelzien. Als afhankelijkheid is ontstaan kan plotseling en volledig stoppen met de behandeling leiden tot onthoudingsverschijnselen zoals ongecontroleerd beven, zweten, onrust (agitatie), slaapstoornissen en angst, hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, stemmingsveranderingen, verwardheid, prikkelbaarheid en langdurige epileptische aanvallen (status epilepticus). Soms kunnen nog ernstigere verschijnselen optreden, zoals verlies van werkelijkheidszin, vervreemding van zichzelf of van het eigen gevoel (depersonalisatie), overgevoeligheid voor geluid (hyperacusis), een doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, herrie en aanraking of hallucinaties. Het wordt daarom aangeraden niet plotseling met het gebruik te stoppen, maar de dosis geleidelijk te verlagen.
  - Geheugenverlies. Een verschijnsel dat kan voorkomen tijdens de behandeling met Rivotril en soortgelijke medicijnen is geheugenverlies dat optreedt enkele uren na de toediening. Het risico op geheugenverlies, mogelijk met ongepast gedrag, is groter bij een hogere dosis.
  - Psychische stoornissen. Het is bekend dat tijdens het gebruik van benzodiazepinen verschijnselen als rusteloosheid, onrust (agitatie), prikkelbaarheid, agressief gedrag, angst, waanvoorstellingen, woede, hallucinaties, nachtmerries, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen kunnen voorkomen. Als dit bij u het geval is, neem dan contact op met uw arts. Deze verschijnselen komen vaker voor bij kinderen en ouderen.
  - Epilepsie. Bij bepaalde vormen van epilepsie kan een langdurige behandeling leiden tot een verhoging van het aantal epileptische aanvallen.
- Wees extra voorzichtig met het innemen van Rivotril als u:
  - een bestaande ziekte van de ademhalingswegen heeft
  - een leveraandoening heeft
  - een nieraandoening heeft
  - problemen heeft met het regelen van spierbewegingen (ataxie)
  - een aangeboren stoornis in de aanmaak van de rode bloedkleurstof heeft (porfyrie)
  - een oudere patiënt bent of verzwakt bent
  - lijdt aan ernstige spierzwakte (myasthenia gravis)In zulke gevallen is grote zorgvuldigheid vereist en moet de dosering voorzichtig worden aangepast. Over het algemeen is een verlaging van de dosering nodig.
- Een klein aantal mensen, dat behandeld werd met anti-epileptica zoals Rivotril, heeft ook gedachten gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan direct contact op met uw arts. Als u eerder depressief bent geweest of gedachten heeft gehad

over zelfbeschadiging of zelfmoord vertel dat dan uw arts voordat u dit medicijn gebruikt. U moet dan onder nauw toezicht komen te staan.

### **Zuigelingen en kleuters**

Bij zuigelingen en kleuters kan in zeldzame gevallen een stoornis van de ademhaling of een longontsteking ontstaan vanwege een verhoogde productie van speeksel en vochtafscheiding uit de luchtwegen.

Houd daarom toezicht op zuigelingen en kleine kinderen om er zeker van te zijn dat de luchtwegen vrij blijven.

Benzylalcohol, een hulpstof in de oplossing voor injectie, kan toxische en allergische reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar.

Propyleenglycol, een hulpstof in de druppels en de oplossing voor injectie, kan bijwerkingen veroorzaken bij kinderen jonger dan 5 jaar, in het bijzonder als het kind ook andere medicijnen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.

### **Gebruikt u nog andere medicijnen?**

Gebruikt u naast Rivotril nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor medicijnen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Rivotril kan gebruikt worden in combinatie met één of meer andere medicijnen voor de behandeling van epilepsie. Als een extra medicijn wordt gebruikt is de kans op bijwerkingen, zoals slaperigheid en lusteloosheid, naar alle waarschijnlijkheid groter. In dergelijke gevallen zal de dosering van elk medicijn worden aangepast om het optimale gewenste effect te bereiken.

Gelijktijdige toediening van Rivotril met medicijnen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van epilepsie zoals fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, lamotrigine, en mogelijk ook in mindere mate valproïnezuur, kunnen leiden tot een verminderde werking van clonazepam. Wanneer Rivotril en primidon gelijktijdig gebruikt worden kunnen er meer bijwerkingen voorkomen.

Behandeling met clonazepam in combinatie met fenytoïne (bij epilepsie en hartritmestoornissen) kan leiden tot een verandering in de concentratie van fenytoïne in het bloed.

De combinatie van Rivotril met valproïnezuur kan soms petit mal status epilepticus veroorzaken (een aantal epileptische aanvallen achter elkaar zonder dat de persoon tussendoor bij bewustzijn komt).

U moet extra opletten bij gelijktijdig gebruik van Rivotril en andere medicijnen die het centraal zenuwstelsel dempen, omdat het centraal dempende effect van die medicijnen dan versterkt kan worden. Dit zijn onder meer anti-convulsiemiddelen (bij epilepsie), anesthetica (verdovingsmiddelen), hypnotica (slaapmiddelen), neuroleptica (bij psychosen), anxiolytica/sedativa (bij spanning en angst), antidepressiva (bij ernstige neerslachtigheid), narcotische analgetica (sterk werkzame pijnstillers) en bepaalde antihistaminica (middelen bij onder andere allergie).

Bij narcotische analgetica kan ook een versterking van de overdreven opgewekte stemming optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

Gelijktijdig gebruik van Rivotril en spierrelaxantia (spierverslappende medicijnen) kan leiden tot een versterking van de werking van beide medicijnen.

Als u niet zeker bent over het gebruik van andere medicijnen of meer informatie wenst, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Tijdens de behandeling met Rivotril mag u geen alcohol drinken, want dit kan de werking van het medicijn versterken, met een vertraagd reactievermogen en verminderde coördinatie of bijwerkingen zoals slaperigheid en effecten op de ademhaling en het hart tot gevolg.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt. Uw arts zal dan beslissen of u wel of niet met Rivotril wordt behandeld.

### Zwangerschap

Het risico op aangeboren afwijkingen is 2 tot 3 maal hoger bij kinderen van moeders die behandeld zijn met medicijnen voor epilepsie vergeleken met de verwachte incidentie van circa 3% in de algemene populatie. De meest gemelde afwijkingen zijn een hazenlip of gespleten gehemelte, afwijkingen van het hart of de bloedvaten en een open rug of open schedel.

Er is een hoger risico op aangeboren afwijkingen bij behandeling met meerdere medicijnen voor epilepsie tegelijkertijd dan bij het gebruik van één medicijn en daarom is het wenselijk dat voor behandeling met één medicijn wordt gekozen indien mogelijk.

### *Risico gerelateerd aan clonazepam*

De beperkte gegevens over gebruik van clonazepam tijdens de zwangerschap wijzen niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wanneer clonazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend, kan bij het pasgeboren kind extreem slappe spieren, verminderde ademhaling en onderkoeling optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Wanneer Rivotril langdurig gebruikt wordt tot aan de geboorte, kunnen bij het kind ontweningsverschijnselen optreden.

Rivotril moet tijdens de zwangerschap alleen gebruikt worden als dit strikt noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Als u Rivotril gebruikt, mag u geen borstvoeding geven.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Verminderde alertheid, geheugenverlies, verminderd concentratievermogen en een verminderde spierfunctie kunnen een nadelig effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Bij te weinig slaap en gebruik van alcohol wordt de kans op verminderde alertheid groter.

Het besturen van een voertuig wordt niet aangeraden als u epilepsie heeft. Mocht u toch een voertuig willen besturen, vraag uw arts dan om toestemming. Vooral gedurende de eerste paar dagen van de behandeling moet u autorijden en het bedienen van machines vermijden.

## **Rivotril tabletten bevatten lactose**

Rivotril tabletten 0,5 mg en Rivotril tabletten 2 mg bevatten lactose. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn inneemt.

## **Rivotril druppels bevatten propyleenglycol en natrium**

- Propyleenglycol (1018,3 mg/ml, overeenkomend met 40,7 mg per druppel)  
Als uw kind jonger is dan 5 jaar, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn toedient, in het bijzonder als uw kind ook andere medicijnen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.  
Als u zwanger bent of een leveraandoening of nieraandoening heeft, neem dit medicijn dan niet in, tenzij aanbevolen door uw arts. Uw arts kan extra controles uitvoeren wanneer u dit medicijn inneemt.
- Natrium  
Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie bevat absolute ethanol, benzylalcohol en propyleenglycol**

- Absolute ethanol (159 mg/ml)  
Bij kinderen bevat elke dosis minder dan 100 mg ethanol (alcohol). Bij volwassenen bevat elke dosis 159 mg ethanol (alcohol), overeenkomend met ongeveer 1,7 ml wijn of 4 ml bier. Dit kan schadelijk zijn voor mensen die lijden aan een alcoholverslaving. Hou hier rekening mee als u

zwanger bent of borstvoeding geeft of als u lijdt aan een leveraandoening of epilepsie (u valt dan onder een verhoogde risico groep).

- **Benzylalcohol (30 mg/ml)**  
Kan allergische reacties veroorzaken. Niet gebruiken bij te vroeg geboren kinderen of pasgeborenen. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gaspings'-syndroom) bij jonge kinderen. Niet langer dan een week gebruiken bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar), tenzij geadviseerd door uw arts of apotheker.  
Vraag uw arts of apotheker om advies als u zwanger bent of een lever- of nieraandoening heeft. Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich namelijk ophopen in uw lichaam en bijwerkingen veroorzaken (zogenoemde metabole acidose).
- **Propyleenglycol (801 mg/ml)**  
Als uw kind jonger is dan 5 jaar, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn toedient, in het bijzonder als uw kind ook andere medicijnen krijgt die propyleenglycol of alcohol bevatten.  
Als u zwanger bent of een leveraandoening of nieraandoening heeft, neem dit medicijn dan niet in, tenzij aanbevolen door uw arts. Uw arts kan extra controles uitvoeren wanneer u dit medicijn inneemt.

### **3. Hoe gebruikt u dit medicijn?**

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Afhankelijk van de manier waarop u op Rivotril reageert, de aard van uw ziekte en uw leeftijd en lichaamsgewicht zal uw arts u de juiste dosering voorschrijven, te beginnen met een lage dosis die vervolgens geleidelijk zal worden verhoogd totdat het gewenste effect wordt bereikt. Met het oog hierop is het raadzaam de druppels te gebruiken voor zuigelingen en de 0,5 milligram tabletten voor kinderen, totdat de einddosering is vastgesteld. De tabletten van 0,5 milligram hebben een breukgleuf en kunnen daardoor in twee gelijke delen verdeeld worden om een lagere dosering mogelijk te maken. Om de tabletten te breken moet de tablet met de breukgleuf naar boven gehouden worden en moet van boven naar beneden druk uitgeoefend worden.

#### **Orale behandeling**

De gebruikelijke dosering is:

*Zuigelingen en kinderen tot 10 jaar of met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg:*

Tussen 0,01 en 0,03 milligram per kg lichaamsgewicht als aanvangsdosis, die geleidelijk kan worden verhoogd tot een dosis van 0,05 tot 0,1 milligram per kg lichaamsgewicht.

De aanvangsdosis wordt over twee tot drie giften per dag verdeeld en om de drie dagen stapsgewijs verhoogd tot de onderhoudsdosering.

*Kinderen van 10-16 jaar of met een lichaamsgewicht van 30 kg of meer:*

1 tot 2 milligram als aanvangsdosis, die geleidelijk kan worden verhoogd tot een dosis van 1,5 tot 3 milligram.

De aanvangsdosis wordt over twee tot drie giften per dag verdeeld en om de drie dagen stapsgewijs verhoogd tot de onderhoudsdosering.

*Volwassenen:*

1 tot 2 milligram als aanvangsdosis, die geleidelijk kan worden verhoogd tot een dosis van 2 tot 4 milligram.

De aanvangsdosis wordt over twee tot drie giften per dag verdeeld en om de drie dagen stapsgewijs verhoogd tot de onderhoudsdosering.

Als de onderhoudsdosering is bereikt, hetgeen gewoonlijk na 1 tot 3 weken het geval is, kan het medicijn eenmaal per dag 's avonds worden genomen. De maximale totale dosis voor volwassenen is 20 milligram per dag.

De tabletten moeten met water of een andere niet-alcoholische drank worden ingenomen.

Om onthoudingsverschijnselen te voorkomen, mag de behandeling niet plotseling worden stopgezet.

Wijzig de voorgeschreven dosis niet op eigen initiatief. Als u denkt dat het effect van het medicijn te zwak of te sterk is, bespreek dit dan met uw arts.

**Attentie: Rivotril druppels niet direct vanuit het flesje in de mond druppelen. De druppels moeten worden toegediend met behulp van een lepel en kunnen worden gemengd met water, thee of vruchtensap. Controleer elke keer nadat u het flesje geopend heeft of de druppelaar goed is bevestigd in de hals van het flesje.**

### **Intraveneuze behandeling**

De oplossing mag alleen worden toegediend na toevoeging van oplosmiddel. De injectievloeistof moet onmiddellijk voorafgaand aan de injectie worden voorbereid.

Voor de behandeling van 'status epilepticus' (een toestand waarbij iemand een langdurende epileptische aanval of korte aanvallen achter elkaar heeft zonder tussendoor bij bewustzijn te komen):  
Zuigelingen en kinderen: langzame intraveneuze injectie van een halve ampul (0,5 mg).  
Volwassenen: langzame intraveneuze injectie van een hele ampul (1 mg).

Deze dosis kan worden herhaald indien nodig, eventueel via intraveneuze infusie. Intramusculaire toediening moet alleen in exceptionele gevallen worden toegepast of als intraveneuze toediening onmogelijk is. De maximale dosis bij intraveneuze toediening is 10 mg per dag.

In geval van intraveneuze toediening moet een voldoende groot bloedvat worden gekozen en de injectie moet zeer langzaam worden toegediend, terwijl de ademhaling en de bloeddruk voortdurend gecontroleerd worden. Als de injectie te snel wordt gegeven of als het bloedvat te klein is, bestaat het risico op tromboflebitis (aderontsteking), die weer tot trombose (de vorming van bloedstolsels) kan leiden.

Bij volwassenen mag de injectiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml van de bereide oplossing) per minuut.

*Let op bij toediening per infuus:*

De werkzame stof kan in zekere mate aan polyvinylchloride (PVC), polyurethaan (PUR) en siliconen hechten. Daarom wordt het gebruik van infuuszakken en infuussystemen die een van deze materialen bevatten, afgeraden als Rivotril door middel van een infuus wordt toegediend.

### **Bent u vergeten dit medicijn te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. In dit geval moet u wachten tot het tijdstip voor de volgende dosis, om dan gewoon volgens het normale schema verder te gaan.

### **Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?**

Als u of iemand anders een overdosis Rivotril heeft genomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of het dichtstbijzijnde ziekenhuis. Verschijnselen die kunnen optreden bij een overdosis zijn: vermoeidheid, verwardheid, ongecoördineerd bewegen, sufheid, diepe slaap, soms zelfs bewusteloosheid met verminderde ademhaling en tot stilstand komen van de bloedcirculatie. Zeer zelden kan een overdosis fataal zijn. Een verhoogd aantal aanvallen kan optreden als de Rivotrilconcentraties in het bloed hoger zijn dan normaal.

### **Als u stopt met het gebruik van dit medicijn**

Uw arts weet het beste wanneer u het gebruik van Rivotril moet staken. Aangezien behandeling met Rivotril een leven lang kan duren, moet u altijd uw arts raadplegen als u het medicijn niet langer wilt gebruiken. Plotselinge onderbreking van de behandeling kan tot gevolg hebben dat zich weer epilepsie-aanvallen voordoen of dat u last krijgt van onthoudingsverschijnselen, zoals beschreven in de rubriek "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?". Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans na enige tijd. Om het optreden hiervan te voorkomen, kan uw arts een langzame, geleidelijke vermindering van de dosering adviseren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. De frequentie van het voorkomen van de volgende bijwerkingen is niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

##### Afweersysteem

- overgevoeligheid (allergische reactie)
- anafylaxie (ernstige, levensbedreigende allergische reactie)

##### Psychische stoornissen

- veranderingen in emotionele en gemoedstoestand
- verwardheid
- desoriëntatie
- geen zin in seks
- depressie
- reacties die het tegenovergestelde zijn van de verwachte werking van het medicijn ('paradoxe reacties'): rusteloosheid, onrust (agitatie), prikkelbaarheid, agressief gedrag, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, slaapproblemen, waanvoorstellingen, woede-uitbarstingen, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperactiviteit, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen
- afhankelijkheid en misbruik (zie verder onder "Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?")

##### Zenuwstelsel

- verminderde concentratie
- slaperigheid
- vertraagde reactie
- verlaagde spierspanning (hypotonie)
- duizeligheid
- problemen met het regelen van spierbewegingen (ataxie)
- spraakstoornis
- ongecoördineerd bewegen
- toenemend aantal aanvallen tijdens langetermijnbehandeling bij bepaalde vormen van epilepsie
- hoofdpijn
- geheugenverlies gedurende enkele uren die direct volgen op de toediening, dat samen kan gaan met ongepast gedrag

##### Ogen

- dubbelzien (diplopie)
- snelle ritmische beweging van de oogbol (nystagmus)

##### Hart

- hartfalen, waaronder hartstilstand

##### Neus en longen

- verminderde ademhaling, vooral bij intraveneuze toediening

##### Voeding en spijsvertering

- misselijkheid
- maagklachten

### Huid

- huidreacties
- voorbijgaand haarverlies

### Spiereen en bindweefsel

- spierzwakte

### Nieren en urineweg

- problemen bij het ophouden van urine

### Seksuele problemen

- impotentie

### Algemeen

- vermoeidheid
- lichamelijke afhankelijkheid
- ontweningsverschijnselen
- bloedstolsel (trombose)

### Letsels

- vallen
- oplopen van breuken

## **Extra bijwerkingen die bij zuigelingen en kinderen kunnen voorkomen**

### Neus en longen

- verhoogde productie van speeksel en vochtafscheiding in de luchtwegen, waardoor ademhalingsmoeilijkheden en/of krampachtige en zware hoestbuien kunnen optreden

### Hormonen

- te vroeg beginnen van de puberteit (omkeerbaar)

## **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

## **5. Hoe bewaart u dit medicijn?**

Rivotril druppels: Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Rivotril tabletten en Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie: Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Na opening zijn Rivotril druppels 120 dagen houdbaar.



Na opening is Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie 24 uur houdbaar. Gebruik van materialen die vrij zijn van PVC, PUR en siliconen wordt aangeraden. Als toch gebruik gemaakt wordt van infuuszakken of -systemen die PVC, PUR of siliconen bevatten moet het bereide mengsel direct toegediend worden en moet de infuusduur zo kort mogelijk zijn.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit medicijn?**

#### Rivotril tabletten 0,5 mg

- De werkzame stof in dit medicijn is clonazepam 0,5 mg.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn lactose, voorgegelatineerd maïszetmeel, voorgegelatineerd aardappelzetmeel, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), talk, magnesiumstearaat.

#### Rivotril tabletten 2 mg

- De werkzame stof in dit medicijn is clonazepam 2 mg.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn lactose, voorgegelatineerd maïszetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.

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

- De werkzame stof in dit medicijn is clonazepam 2,5 mg/ml (1 druppel bevat 0,1 mg werkzame stof).
- De andere stoffen in dit medicijn zijn natriumsaccharinaat, perziksmakstof 85502, ijsazijn, propyleenglycol (E1520) en briljantblauw FCF.

#### Rivotril, concentraat voor oplossing voor injectie 1 mg/ml

- De werkzame stof in dit medicijn is clonazepam 1 mg/ml.
- De andere stoffen in dit medicijn zijn absolute ethanol, ijsazijn, benzylalcohol, propyleenglycol (E1520).
- De ampul met oplosmiddel bevat water voor injectie.

### **Hoe ziet Rivotril eruit en wat zit er in een verpakking?**

Rivotril tabletten 0,5 mg zijn ronde, lichtoranje tabletten met de imprint "0,5" aan één zijde en een breukgleuf aan de andere zijde. Rivotril 0,5 is verkrijgbaar in een verpakking van 150 tabletten.

Rivotril tabletten 2 mg zijn ronde, witte tot lichtgele tabletten met de imprint "2" aan één zijde en gekruiste breukgleuven aan de andere zijde. Rivotril 2 is verkrijgbaar in een verpakking van 100 tabletten.

Rivotril druppels zijn een heldere tot bijna heldere, blauwe oplossing. Rivotril druppels zijn verkrijgbaar in flesjes van 10 ml.

Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie is een kleurloze vloeistof die verkrijgbaar is in een doos met 5 ampullen met 1 milligram clonazepam per milliliter. De doos bevat tevens 5 ampullen met 1 milliliter water voor injectie.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Duitsland

### **Fabrikant**

Rivotril tabletten 0,5 mg and 2 mg

Recipharm Leganés S.L.U.

Calle Severo Ochoa 13

Leganés

28914 Madrid

Spanje

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

Delpharm Milano S.r.l.

Via Carnevale, 1

20054 Segrate (MI)

Italië

Rivotril, concentraat voor oplossing voor injectie 1 mg/ml

Cenexi

52 rue Marcel et Jacques Gaucher

94120 Fontenay-sous-Bois

Frankrijk

Rivotril tabletten 0,5 mg en Rivotril tabletten 2 mg zijn ingeschreven in het register voor medicijnen onder RVG 06870 en RVG 06871 respectievelijk, Rivotril druppels onder RVG 06872 en Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie onder RVG 06873.

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in december 2022.**

-----  
[Onderstaande informatie wordt toegevoegd aan de bijsluiter van Rivotril, concentraat voor oplossing voor injectie 1 mg clonazepam per ml]

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

#### **1. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

Rivotril, concentraat voor oplossing voor injectie 1 mg clonazepam per ml

Hulpstoffen met bekend effect: absolute ethanol (159 mg/ml), benzylalcohol (30 mg/ml) en propyleenglycol (801 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 3.1.

#### **2. Klinische gegevens**

##### **2.1 Therapeutische indicaties**

Rivotril is geïndiceerd als aanvullende behandeling of als monotherapie bij therapieresistentie, voor de behandeling van de meeste vormen van epilepsie, in het bijzonder absences waaronder atypische absences en tonisch-clonische aanvallen.

Intraveneuze toedieningsvorm: alle verschijningsvormen van status epilepticus.

## **2.2 Dosering en wijze van toediening**

De dosering van Rivotril moet in ieder afzonderlijk geval worden aangepast aan de klinische reactie van de patiënt en de mate waarin deze het middel kan verdragen.

### **Parenterale behandeling**

De oplossing met 1 mg clonazepam mag uitsluitend worden toegediend na toevoeging van 1 ml oplosmiddel. De injectievloeistof moet onmiddellijk voorafgaand aan de injectie worden bereid.

Voor de behandeling van status epilepticus:

Zuigelingen en kinderen: langzame intraveneuze injectie van een halve ampul (0,5 mg).

Volwassenen: langzame intraveneuze injectie van een hele ampul (1 mg).

Deze dosis kan indien nodig worden herhaald, eventueel via intraveneuze infusie (zie rubriek 3.6). Intramusculaire toediening moet uitsluitend in exceptionele gevallen worden toegepast of als intraveneuze toediening onmogelijk is.

In geval van intraveneuze toediening moet een vene van toereikende grootte worden gekozen en de injectie moet zeer langzaam worden toegediend, terwijl de ademhaling en de bloeddruk voortdurend gecontroleerd worden.

Bij volwassenen mag de injectiesnelheid niet hoger zijn dan 0,25-0,5 mg (0,5-1 ml van de bereide oplossing) per minuut (zie rubriek 2.4) en mag de totale dagdosis niet hoger zijn dan 10 mg.

*Let op bij toediening per infuus:*

Er zijn aanwijzingen dat clonazepam kan adsorberen aan PVC-bevattende infuuszakken en infuussystemen die polyurethaan (PUR) en siliconen bevatten, wat kan leiden tot een verlaging van de clonazepamconcentratie tot 50%. Met name als het bereide product 24 uur of langer bewaard wordt in infuuszakken, bij een warme omgevingstemperatuur, of als gebruik gemaakt wordt van lange infuuslangen of trage infusiesnelheden kan dit optreden. Daarom wordt het gebruik van infuuszakken en infuussystemen die PVC, PUR of siliconen bevatten afgeraden als clonazepam via een infuus toegediend wordt (zie rubriek 3.4). Voorzichtigheid is geboden als gewisseld wordt tussen PVC/PUR/siliconen-bevattende en-vrije infuuszakken en infuussystemen.

## **2.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 3.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige ademhalingsstoornissen
- Ernstig verminderde leverfunctie (b.v. levercirrose) (zie rubriek 2.4)

Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie is gecontra-indiceerd in de neonatale periode, en in het bijzonder bij prematuren, omdat benzylalcohol, een bestanddeel in het concentraat, slecht wordt gemetaboliseerd in deze groep patiënten, hetgeen in verband gebracht is met blijvende neuropsychiatrische afwijkingen en multi-orgaanfalen.

Rivotril is gecontra-indiceerd bij patiënten in coma of bij patiënten die geneesmiddelen, drugs of alcohol misbruiken.

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

Ongewenste effecten op het zenuw- en spierstelsel en vermoeidheid komen relatief vaak voor en verdwijnen doorgaans spontaan gedurende de behandeling of na dosisreductie (zie rubriek 2.2 en 2.8). Deze bijwerkingen kunnen deels worden voorkomen door bij aanvang van de behandeling de dosis zeer geleidelijk te verhogen.

### *Tolerantie*

Na herhaald gebruik gedurende enkele weken kan het effect van benzodiazepinen minder worden.

### *Misbruik, afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen*

Het gebruik van benzodiazepinen en op benzodiazepinen gelijkende middelen kan leiden tot lichamelijke en psychologische afhankelijkheid van deze middelen (zie rubriek 2.8). Met name langdurige behandeling of behandeling met een hoge dosis kan leiden tot reversibele aandoeningen zoals dysartrie, afwijkende bewegingscoördinatie en loopstoornis (ataxie), nystagmus en dubbelzien (diplopie).

Het gevaar voor afhankelijkheid stijgt naarmate de dosis en de duur van de behandeling toenemen. Het gevaar is groter voor patiënten met alcohol- en/of geneesmiddelmisbruik in de anamnese en Rivotril moet met grote voorzichtigheid toegediend worden aan deze patiënten. Misbruik is ook gemeld bij mensen die meerdere psycho-actieve stoffen misbruiken. Als er lichamelijke afhankelijkheid is ontstaan, zal een plotselinge beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningsverschijnselen. Bij een langdurige behandeling kunnen ontwenningsverschijnselen ontstaan na een lange periode van gebruik, vooral in hoge doses of wanneer de dagelijkse dosis snel wordt verlaagd of abrupt wordt gestaakt. Deze verschijnselen omvatten tremor, zweten, agitatie, slaapstoornissen en angst, hoofdpijn, diarree, spierpijn, extreme angst, spanning, rusteloosheid, stemmingsverandering, verwardheid, prikkelbaarheid en status epilepticus die in verband gebracht zouden kunnen worden met de onderliggende aandoening.

In ernstige gevallen kunnen zich de volgende symptomen voordoen: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tinteling in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, herrie en aanraking, of hallucinaties.

Omdat de ontwenningsverschijnselen ernstiger zijn na het plotseling staken van de behandeling, moet plotseling stoppen van de behandeling vermeden worden en moet de dosering geleidelijk verlaagd worden, zelfs na een kortdurende behandeling. De kans op ontwenningsverschijnselen neemt toe als benzodiazepinen samen gebruikt worden met sedativa overdag (kruistolerantie).

### *Suïcidale ideevorming en gedrag*

Het optreden van suïcidale ideevorming en gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico op suïcidale ideevorming en gedrag zien. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Rivotril niet uit. Patiënten met een voorgeschiedenis van depressie en/of zelfmoordpogingen moeten onder nauw toezicht staan.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat als er zich tekenen van suïcidale ideevorming of gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

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

### *Amnesie*

Het risico op anterograde amnesie, dat kan voorkomen bij gebruik van benzodiazepinen bij therapeutische doseringen, is groter bij een hogere dosis. Amnestische effecten kunnen geassocieerd zijn met ongepast gedrag.

### *Specifieke patiëntengroepen*

Bij de volgende patiëntengroepen moet Rivotril met grote voorzichtigheid worden toegediend.

- patiënten met chronische pulmonaire insufficiëntie,
- patiënten met verminderde nierfunctie,
- patiënten met spinale of cerebrale ataxie,

- patiënten met een acute alcohol- of geneesmiddelenintoxicatie,
- ouderen en verzwakte patiënten

Bij deze patiënten is grote zorgvuldigheid vereist en moet de dosering voorzichtig worden aangepast. Over het algemeen is een verlaging van de dosering nodig.

Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde nierfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde nierfunctie (acute tubulusnecrose) en acuut nierfalen.

#### *Pediatische patiënten*

Bij zuigelingen en kleuters kan Rivotril tot een verhoogde productie van speeksel en bronchiale afscheiding leiden. Daarom moet speciale aandacht worden besteed aan het vrijhouden van de luchtwegen.

Rivotril druppels bevatten propyleenglycol. Gelijktijdige toediening met een substraat voor alcoholdehydrogenase, zoals ethanol, kan bijwerkingen teweegbrengen bij kinderen jonger dan 5 jaar.

#### *Ouderen*

De laagst mogelijke dosis Rivotril moet gebruikt worden bij de behandeling van ouderen. Het farmacologisch effect van benzodiazepinen lijkt groter te zijn bij oudere patiënten dan bij jongere patiënten bij vergelijkbare plasmaconcentraties en komt mogelijk door leeftijdsgerelateerde veranderingen in geneesmiddel-receptorinteracties, post-receptormechanismen en orgaanfunctie.

#### *Patiënten met verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met ernstige leverschade (b.v. levercirrose) kunnen benzodiazepinen encefalopathie veroorzaken (zie rubriek 2.3). Rivotril moet met voorzichtigheid toegediend worden aan patiënten met mild tot matig verminderde leverfunctie, waarbij de laagst mogelijke dosis gebruikt moet worden. Het is noodzakelijk patiënten met een verminderde leverfunctie medisch te controleren, omdat melding is gemaakt van diverse bijwerkingen die zijn toe te schrijven aan propyleenglycol, zoals verstoorde leverfunctie.

#### *Respiratoire aandoening*

De dosering van Rivotril moet zorgvuldig worden aangepast naar individuele behoefte bij patiënten met een reeds bestaande respiratoire aandoening (b.v. een chronische obstructieve longziekte). Effecten op het ademhalingsstelsel kunnen verergeren bij een al bestaande obstructie van de luchtwegen, hersenschade of indien andere medicatie, die de ademhaling onderdrukt, is toegediend. Dit effect kan veelal voorkomen worden door zorgvuldige aanpassing van de dosering naar individuele behoefte.

#### *Slaapapneu*

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

#### *Epilepsie*

De dosering van Rivotril moet zorgvuldig worden aangepast naar individuele behoefte bij patiënten die behandeld worden met andere centraal werkende geneesmiddelen of anti-epileptica (zie rubriek 2.5). Anti-epileptica waaronder Rivotril moeten niet abrupt gestaakt worden bij patiënten met epilepsie aangezien dit een status epilepticus kan veroorzaken. Wanneer volgens klinische beoordeling dosisreductie of staking moet plaatsvinden, moet dit geleidelijk gebeuren. In deze gevallen is een combinatie met andere anti-epileptica geïndiceerd.

Bij bepaalde vormen van epilepsie is een verhoging van het aantal epileptische insulpen (zie rubriek 2.8) tijdens langdurige behandeling mogelijk.

### *Myasthenia gravis*

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

### *Gelijktijdig gebruik met alcohol/CZS-depressiva*

Gelijktijdig gebruik van Rivotril met alcohol en/of CZS-depressiva moet worden vermeden. Bij gelijktijdig gebruik kunnen de klinische effecten van Rivotril worden versterkt, met onder andere ernstige sedatie, wat kan leiden tot coma of de dood en klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire depressie tot gevolg (zie rubriek 2.5).

### *Psychische stoornissen*

Paradoxe reacties zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressiviteit, angst, wanen, woede, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, ongepast gedrag en andere gedragsafwijkingen zijn voorgekomen bij het gebruik van benzodiazepinen (zie rubriek 2.8). Als een dergelijke reactie voorkomt moet het gebruik van het geneesmiddel gestaakt worden. Paradoxe reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

### *Alcohol- of geneesmiddelmisbruik in de anamnese*

Rivotril moet met extreme voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met alcohol- of geneesmiddelmisbruik in de anamnese.

### *Porfyrie*

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

### *Hulpstoffen*

#### Propyleenglycol

Rivotril druppels en Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie bevatten propyleenglycol (respectievelijk 1018,3 mg/ml en 801 mg/ml). Zie rubriek 2.4 ('*Specifieke patiëntengroepen*', '*Pediatrische patiënten*' en '*Patiënten met verminderde leverfunctie*') en rubriek 2.6 ('*Zwangerschap*') voor verdere informatie.

#### Benzylalcohol

Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie bevat benzylalcohol (30 mg/ml). Benzylalcohol kan toxische en anafylactoïde reacties veroorzaken bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar. Bij zwangere patiënten en patiënten met een nier- of leveraandoening kan het gebruik van grote hoeveelheden benzylalcohol metabole acidose veroorzaken.

#### Absolute ethanol

Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie bevat absolute ethanol (159 mg/ml). Bij kinderen bevat elke dosis minder dan 100 mg ethanol (alcohol). Bij volwassenen bevat elke dosis 159 mg ethanol (alcohol), overeenkomend met circa 1,7 ml wijn of 4 ml bier. Dit kan schadelijk zijn bij patiënten met een alcoholverslaving. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven en groepen met een verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

#### Natrium

Rivotril druppels bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### *Rijvaardigheid*

Net als soortgelijke geneesmiddelen kan Rivotril, afhankelijk van de dosering, toediening en individuele gevoeligheid, het reactievermogen van de patiënt veranderen (zoals rijvaardigheid en gedrag in het verkeer, zie rubriek 2.7).

### *I.v. toediening*

In geval van intraveneuze toediening moet een vene van toereikende grootte worden gekozen en moet de injectie zeer langzaam worden toegediend, terwijl de ademhaling en de bloeddruk voortdurend gecontroleerd worden (zie rubriek 2.2). Als de injectie snel wordt gegeven of als de vene te klein is,

bestaat het risico op tromboflebitis, dat weer tot trombose kan leiden. Bovendien kan respiratoire depressie optreden, met name bij i.v. toediening van Rivotril.

Gebruik van infuuszakken en materialen die PVC, PUR of siliconen bevatten, wordt afgeraden. Als toch gebruik wordt gemaakt van PVC-infuuszakken of systemen die PUR of siliconen bevatten, moet het bereide mengsel direct toegediend worden. De infusieduur moet zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 2.2).

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

### *Clonazepam in combinatie met andere anti-epileptica*

Rivotril kan in combinatie met één of meerdere anti-epileptica worden gebruikt. De kans op farmacokinetische interacties met deze middelen is in zijn algemeenheid gering. Echter, als een extra geneesmiddel wordt toegevoegd aan het regime van de patiënt, moet de respons op de behandeling nauwlettend gevolgd worden, omdat de kans op bijwerkingen, zoals sedatie en apathie, naar alle waarschijnlijkheid groter is. In dergelijke gevallen moet de dosering van elk middel worden aangepast om het optimale gewenste effect te bereiken.

### *Farmacokinetische geneesmiddelinteracties*

Substanties die bepaalde leverenzymen remmen (in het bijzonder cytochroom P450) kunnen de activiteit van benzodiazepinen en op benzodiazepinen gelijkende substanties versterken.

Gelijktijdige toediening van leverenzym-inducerende middelen zoals barbituraten, hydantoïnen of carbamazepine kan leiden tot versnelde biotransformatie van clonazepam zonder dat de eiwitbinding ervan wordt aangetast. Gelijktijdig gebruik van de anti-epileptica fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine en lamotrigine met clonazepam kan resulteren in tot 38% lagere plasmaspiegels van clonazepam door verhoogde klaring. Valproïnezuur kan mogelijk in mindere mate ook resulteren in een verhoogde klaring van clonazepam bij gecombineerde behandeling.

Rivotril kan de concentraties van fenytoïne beïnvloeden. De wederzijdse interactie tussen clonazepam en fenytoïne kan bij gelijktijdige toediening leiden tot ongewijzigde, verlaagde of verhoogde fenytoïne-spiegels afhankelijk van de dosering en patiënt-gerelateerde factoren.

Bij behandeling met de combinatie clonazepam en primidon kan een versnelling van de klaring van clonazepam optreden met een verlaging van de serumconcentratie van clonazepam. Desondanks blijkt deze combinatie in het bijzonder gevoelig voor het ontwikkelen van bijwerkingen.

Clonazepam heeft geen inducerend effect op de enzymen die zijn eigen metabolisme reguleren. De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van clonazepam zijn niet duidelijk geïdentificeerd, maar CYP3A4 is een van de betrokken enzymen. Sterke CYP3A4-remmers en mogelijk ook matig sterke CYP3A4 remmers (zoals fluconazol) kunnen het metabolisme van clonazepam verminderen en kunnen leiden tot verhoogde concentraties en effecten.

De selectieve serotonine heropnameremmers sertraline (zwakke CYP3A4-inductor), fluoxetine (CYP2D6-remmer) en het anti-epileptische geneesmiddel felbamaat (CYP2C19-remmer; CYP3A4-inductor) hebben bij gelijktijdige toediening geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam.

### *Farmacodynamische geneesmiddelinteracties*

De combinatie van Rivotril met valproïnezuur kan soms petit mal-status epilepticus veroorzaken.

### *Clonazepam in combinatie met alcohol en CZS-depressiva*

Het gebruik van alcohol moet worden vermeden bij patiënten die met Rivotril worden behandeld (zie rubriek 2.4).

Versterking van de sedatieve, respiratoire en cardiovasculaire bijwerkingen kan ook voorkomen wanneer Rivotril gelijktijdig wordt gebruikt met middelen die een dempende werking hebben op het centraal zenuwstelsel, waaronder alcohol, anti-convulsiemiddelen (anti-epileptica), anesthetica, hypnotica, anti-psychotische middelen (neuroleptica), anxiolytica/sedativa, antidepressiva, narcotische analgetica en sedatieve antihistaminica (zie rubriek 2.4 en 2.9). Bij gelijktijdig gebruik van Rivotril en geneesmiddelen met een effect op het centraal zenuwstelsel, moet de dosering van elk middel worden aangepast om het optimale gewenste effect te bereiken.

### *Clonazepam in combinatie met spierrelaxantia*

Gelijktijdig gebruik van clonazepam en spierrelaxantia kan tot wederzijdse versterking van het effect van deze middelen leiden.

### *Clonazepam in combinatie met narcotische analgetica*

Bij narcotische analgetica kan ook een versterking van de euforie optreden, die kan leiden tot versterking van de psychische afhankelijkheid.

## **2.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

#### Risico gerelateerd aan anti-epileptica in het algemeen

Vrouwen met epilepsie die zwanger willen worden moeten een specialist raadplegen. De noodzaak van behandeling met anti-epileptica moet worden herzien als een vrouw van plan is zwanger te worden. Stoppen met behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden omdat dit kan leiden tot "doorbraak"-insulten die ernstige gevolgen zouden kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.

Het risico op congenitale afwijkingen is verhoogd met een factor 2 - 3 bij kinderen van moeders behandeld met anti-epileptica vergeleken met de verwachte incidentie van circa 3% in de algemene populatie. De meest gemelde afwijkingen zijn cheiloschisis, cardiovasculaire afwijkingen en afwijkingen van de neurale buis.

Behandeling met meerdere anti-epileptica tegelijkertijd is geassocieerd met een hoger risico op congenitale afwijkingen dan monotherapie en daarom moet, indien mogelijk, voor monotherapie worden gekozen.

#### Risico gerelateerd aan clonazepam

Een beperkt aantal gegevens over gebruik van clonazepam tijdens de zwangerschap wijst niet op een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Wanneer clonazepam laat in de zwangerschap wordt toegediend, kan ten gevolge van de farmacologische werking van de stof bij het pasgeboren kind hypotonie, ademhalingsdepressie en hypothermie optreden ("Floppy Infant Syndrome"). Bij langdurig gebruik tot aan de partus kunnen bij het kind ontweningsverschijnselen optreden.

Dierexperimentele studies wijzen geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Rivotril mag alleen tijdens de zwangerschap gebruikt worden wanneer het mogelijke voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

#### Risico gerelateerd aan de hulpstof propyleenglycol in Rivotril druppels en Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie

Hoewel niet is aangetoond dat propyleenglycol reproductietoxiciteit of ontwikkelingstoxiciteit bij dieren of mensen veroorzaakt, kan propyleenglycol de foetus bereiken en overgaan in de moedermelk. Dientengevolge moet toediening van propyleenglycol aan zwangere vrouwen van geval tot geval worden beoordeeld.

### *Borstvoeding*

Clonazepam gaat over in de moedermelk. Borstvoeding mag niet worden gegeven tijdens het gebruik van clonazepam.

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

Rivotril heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, doordat de volgende effecten kunnen optreden: sedatie, amnesie, verminderd concentratievermogen en een verminderde spierfunctie. Bij te weinig slaap wordt de kans op verminderde waakzaamheid groter. Het effect wordt ook versterkt door alcoholgebruik. Als algemene regel kan gesteld worden dat patiënten met epilepsie geen voertuig mogen besturen. Met name gedurende de eerste paar dagen van de behandeling, moet het besturen van een voertuig of het bedienen van machines vermeden worden.



De beslissing hierover ligt bij de behandelend arts en wordt genomen op basis van de respons van de patiënt op de behandeling en de betreffende dosering.

Zelfs als de epilepsie met Rivotril voldoende onder controle is, moet men onthouden dat een verhoging van de dosering of verandering in het tijdstip van dosering, het reactievermogen van de patiënt, afhankelijk van de individuele gevoeligheid, kan veranderen (zie rubriek 2.4).

## 2.8 Bijwerkingen

### a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ongewenste effecten op het zenuw- en spierstelsel en vermoeidheid komen relatief vaak voor en verdwijnen doorgaans spontaan gedurende de behandeling of na dosisreductie. Deze bijwerkingen kunnen deels worden voorkomen door bij aanvang van de behandeling de dosis zeer geleidelijk te verhogen.

### b. Tabel van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na het op de markt brengen van Rivotril:

De frequentiecategorieën zijn als volgt:

zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

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

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking (frequentie niet bekend)
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische reacties Anafylaxie
Endocriene aandoeningen	Onvolledige pubertas praecox <sup>1</sup>
Psychische stoornissen	Veranderingen in emotionele en gemoedstoestand Verwardheid Desoriëntatie Paradoxe reacties <sup>1</sup> : rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, wanen, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperactiviteit, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen Libidoverlies Depressie <sup>1</sup> Psychische afhankelijkheid en ontwenning <sup>2</sup>
Zenuwstelselaandoeningen	Verminderde concentratie <sup>3</sup> Slaperigheid <sup>3</sup> Trage respons op stimuli <sup>3</sup> Spierhypotonie <sup>3</sup> Duizeligheid <sup>3</sup> Hoofdpijn Gegeneraliseerde epilepsie Dysartrie <sup>4</sup> Coördinatie afwijkend <sup>4</sup> Loopstoornis (ataxie) <sup>3,4</sup> Anterograde amnesie en amnestische effecten <sup>1</sup> Toename epileptische insulten <sup>5</sup>
Oogaandoeningen	Diplopie <sup>4</sup>

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking (frequentie niet bekend)</b>
	Nystagmus <sup>4</sup>
Hartaandoeningen	Hartfalen Hartstilstand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie <sup>1</sup> Speekselhypersecretie <sup>6</sup> Toegenomen bronchiaal secreet <sup>6</sup>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid Epigastrisch ongemak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Pruritus Huiduitslag Haarverlies (voorbijgaand) Pigmentatieveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte <sup>3</sup>
Nier- en urinewegaandoeningen	Urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid <sup>3</sup> Lichamelijke afhankelijkheid <sup>1</sup>
Onderzoeken	Bloedplaatjestelling verlaagd
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Val <sup>1</sup> Botbreuk <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zie onder 'c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'

<sup>2</sup> Zie rubriek 4.4

<sup>3</sup> Zie onder 'c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen': 'Bijwerkingen waarbij aanpassing van de dosering nodig kan zijn'

<sup>4</sup> Reversibele aandoening, vooral bij langdurig gebruik of hoge doseringen; zie rubriek 4.4

<sup>5</sup> Bij bepaalde vormen van epilepsie is een verhoging van het aantal epileptische insulten tijdens langdurige behandeling mogelijk (zie rubriek 4.4)

<sup>6</sup> Bij zuigelingen en kleuters; zie rubriek 4.4. Speciale aandacht moet daarom worden besteed aan het vrijhouden van de luchtwegen

### **c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen**

#### *Onvolledige pubertas praecox*

Bij pediatrie patiënten zijn geïsoleerde gevallen van reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken (onvolledige pubertas praecox) gemeld.

#### *Paradoxe reacties*

Bij paradoxale reacties moet het gebruik van het geneesmiddel gestaakt worden. Paradoxe reacties komen vaker voor bij kinderen en ouderen.

#### *Depressie*

Depressie kan voorkomen bij patiënten die behandeld worden met Rivotril, maar het kan ook geassocieerd zijn met het onderliggend ziektebeeld.

Pre-existente depressie kan manifest worden gedurende het gebruik van benzodiazepinen.

#### *Bijwerkingen waarbij aanpassing van de dosering nodig kan zijn*

De volgende bijwerkingen komen relatief vaak voor en verdwijnen doorgaans spontaan gedurende de behandeling of na dosisreductie: verminderde concentratie, slaperigheid, trage respons op stimuli, spierhypotonie, duizeligheid, ataxie, spierzwakte en vermoeidheid. Deze bijwerkingen kunnen deels worden voorkomen door bij aanvang van de behandeling de dosis zeer geleidelijk te verhogen (zie rubriek 2.4).

### *Amnesie*

Anterograde amnesie kan voorkomen bij gebruik van benzodiazepinen bij therapeutische doseringen; het risico hierop is groter bij een hogere dosis. Amnestische effecten kunnen geassocieerd zijn met ongepast gedrag (zie rubriek 2.4).

### *Ademhalingsdepressie*

Ademhalingsdepressie (zie rubriek 2.4) is vooral gemeld bij intraveneuze toediening van clonazepam. Dit effect kan versterkt worden bij een al bestaande obstructie van de luchtwegen, hersenschade of indien andere medicatie, die de ademhaling onderdrukt, is toegediend.

### *Lichamelijke afhankelijkheid*

Gebruik (zelfs bij therapeutische doseringen) kan leiden tot het ontstaan van lichamelijke afhankelijkheid; staken van de behandeling kan dan tot ontwenningverschijnselen en terugvalverschijnselen aanleiding geven (zie rubriek 2.4).

### *Vallen en botbreuken*

Er zijn meldingen van vallen en het oplopen van botbreuken bij benzodiazepine-gebruikers. Het risico is verhoogd bij gelijktijdig gebruik van sedativa (waaronder alcoholische dranken) en bij ouderen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **2.9 Overdosering**

### *Symptomen*

Overdosering met benzodiazepinen uit zich gewoonlijk in een demping van het centraal zenuwstelsel, variërende van slaperigheid tot coma, maar is zelden levensbedreigend als het geneesmiddel niet in combinatie met andere middelen gebruikt wordt. In lichte gevallen bestaan de symptomen onder meer uit slaperigheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstigere gevallen, en vooral bij gelijktijdige inname van andere producten met een remmende invloed op het centraal zenuwstelsel, waaronder alcohol, kunnen symptomen optreden zoals areflexie, ataxie, apneu, hypotensie, hypotonie, cardiorespiratoire depressie en coma (stadium 1 tot 3). Indien coma optreedt, duurt het doorgaans enkele uren maar het kan ook langer aanhouden en cyclisch optreden, vooral bij ouderen. Een verhoogd aantal aanvallen kan optreden bij patiënten met supratherapeutische plasmaconcentraties. Bij patiënten met een respiratoire aandoening zijn de ademhalingsonderdrukkende effecten van benzodiazepinen ernstiger.

### *Behandeling*

De behandeling is voornamelijk symptomatisch en ondersteunend van aard en moet doorgaan tot het geneesmiddel uit het lichaam is geëlimineerd. Bij een overdosering met oraal ingenomen benzodiazepinen, kan na inname van een grote hoeveelheid en als de patiënt goed bij bewustzijn is, absorptievermindering plaatsvinden door te laten braken of maagspoelen (alleen binnen 1 uur na inname), waarna binnen 1-2 uur geactiveerde kool en laxans toegediend kan worden. Als geactiveerde kool wordt gebruikt bij slaperige patiënten, is bescherming van de luchtwegen essentieel.

Bij potentieel ernstige intoxicaties moeten vitale functies en vochtbalans bewaakt worden. Hypotensie is onwaarschijnlijk maar kan met noradrenaline behandeld worden.

Indien CZS-depressie ernstig is, kan overwogen worden om flumazenil, een benzodiazepine antagonist, te gebruiken. Dit mag enkel onder nauwlettend toezicht toegediend worden. Flumazenil heeft een korte halfwaardetijd (ongeveer 1 uur) en daarom moet toezicht plaats vinden totdat de effecten zijn uitgewerkt. Flumazenil moet met extreme voorzichtigheid toegediend worden bij aanwezigheid van anti-epileptische middelen (zoals tricyclische antidepressiva). Raadpleeg de productinformatie van flumazenil voor het juiste gebruik van dit middel.

### *Waarschuwing*

De benzodiazepine-antagonist flumazenil is niet geïndiceerd voor epilepsiepatiënten die met benzodiazepinen zijn behandeld. Doordat de werking van de benzodiazepinen wordt geantagoneerd, kan dit bij de patiënt epileptische aanvallen veroorzaken.

## **3. Farmaceutische gegevens**

### **3.1 Lijst van hulpstoffen**

Concentraat voor oplossing voor injectie:

- ampul met concentraat: Absolute ethanol, ijsazijn, benzylalcohol, propyleenglycol (E1520).
- ampul met oplosmiddel: Water voor injectie.

### **3.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Concentraat voor oplossing voor injectie: Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 3.6. Geen natriumbicarbonaatoplossing gebruiken voor Rivotril-infusies.

### **3.3 Houdbaarheid**

Concentraat voor oplossing voor injectie: 4 jaar (houdbaarheid na opening: 24 uur)

### **3.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Concentraat voor oplossing voor injectie: Bewaren beneden 30°C  
Niet in de koelkast of de vriezer bewaren  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht (voor houdbaarheid van de oplossing, zie rubriek 3.3)  
Gebruik van materialen die vrij zijn van PVC, PUR of siliconen wordt aangeraden. Als toch gebruik wordt gemaakt van infuuszakken of -systemen die PVC, PUR of siliconen bevatten moet het bereide mengsel direct toegediend worden en moet de infusieduur zo kort mogelijk zijn (zie rubriek 2.2).

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

Concentraat voor oplossing voor injectie: doos met 5 amberkleurige ampullen (type I glas) à 1 mg concentraat per ml en 5 amberkleurige ampullen (type I glas) met 1 ml water voor injectie

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

Rivotril kan voor infusie met de volgende stoffen worden verdund in een verhouding van 1 ampul (1 mg) op 85 ml: natriumchloride 0,9%, natriumchloride 0,45% + glucose 2,5%, glucose 5% en glucose 10%. Deze mengsels blijven bij kamertemperatuur (15-25°C) 24 uur stabiel.  
Als bijmenging niet onder strikt aseptische voorwaarden plaatsvindt, moet de houdbaarheid van het gereconstitueerde product uit microbiologisch oogpunt worden beperkt tot maximaal 24 uur bij 2-8°C of tot maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15-25°C).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.