

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rivatril 0,5 mg tabletti

Rivatril 2 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

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

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

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### *Normaaliannostus*

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

##### *Alkuannostus*

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

##### *Suositteltu ylläpitoannostus*

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

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

#### *Annostus erityistilanteissa*

Rivatrilia voidaan antaa yhdessä yhden tai useamman epilepsialääkkeen kanssa. Ennen kuin Rivatril lisätään potilaan aiempaan epilepsialääkitykseen, on otettava huomioon, että useita epilepsialääkkeitä käytettäessä haittavaikutukset saattavat lisääntyä. Monilääketerapiassa jokaisen lääkkeen annostusta on sovittava erikseen optimaalisen tehon saavuttamiseksi.

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei saa antaa Rivatril-hoitoa (ks. kohta 4.3). Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pitää käyttää pienintä mahdollista annosta.

#### *Iäkkäät*

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

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

#### Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys klonatsepaamille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hengitysvajaus.

Vaikea maksan vajaatoiminta.

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

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

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

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

#### Psykiatriset ja paradoksiset reaktiot

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

#### Samanaikainen alkoholin tai keskushermostoon vaikuttavien rauhoittavien lääkkeiden käyttö

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

#### Alkoholin tai lääkkeiden väärinkäyttö

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

#### Bentsodiatsepiinien väärinkäyttö ja riippuvuus

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

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla bentsodiatsepiinit saattavat edistää maksaenkefalopatian kehittymistä (ks. kohta 4.3). Jos potilas sairastaa lievää tai keskivaikeaa

maksan vajaatoimintaa, Rivatril-valmisteen käytössä pitää olla erityisen varovainen (ks. kohta 4.2).

#### Keuhkosairaudet, monilääkitys

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

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

#### Ataksia

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

#### Myasthenia gravis

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

#### Muistinmenetys

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

#### Uniapnea

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

#### Porfyria

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

#### Toleranssi

Klonatsepaamin teho saattaa heiketä hoidon aikana.

#### Reaktiokyky

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

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

#### Pediatriiset potilaat

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

#### Lääkityksen lopettaminen

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

#### Laktoosi-intoleranssi

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

#### Farmakokineettinen lääkkeiden yhteisvaikutus

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

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

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

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

#### Farmakodynaaminen lääkkeiden yhteisvaikutus

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

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

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

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

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

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Prekliinisten tutkimustulosten perusteella ei voida poissulkea mahdollisuutta, että klonatsepaami saattaa aiheuttaa synnynnäisiä epämuodostumia. Epidemiologisissa tutkimuksissa on havaittu antikonvulsivisten lääkeaineiden olevan teratogeenisiä. Näiden tutkimusten perusteella on kuitenkin vaikea selvittää, mikä lääkeaine tai yhdistelmä voi aiheuttaa epämuodostumia vastasyntyneelle. On myös mahdollista, että muut seikat, kuten geneettiset tekijät tai epilepsia, ovat lääkkeitä suurempia riskitekijöitä epämuodostumien syntymiselle. Lääkettä voi antaa raskaana olevalle potilaalle ainoastaan, jos siitä aiheutuva hyöty ylittää sikiölle aiheutuvat haitat.

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

Bentsodiatsepiinien käytön yhteydessä on raportoitu vieroitusoireita vastasyntyneillä.

### Imetys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutusten yleisyysluokat ovat seuraavat:

Hyvin yleinen  $\geq 1/10$

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

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

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

Hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b><i>Immuunijärjestelmä</i></b>	
Hyvin harvinainen	Anafylaktiset reaktiot
Tuntematon	Allergiset reaktiot

<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	
Harvinainen	Libidon häiriöt
Tuntematon	Heikentynyt keskittymiskyky, levottomuus, sekavuus, tajunnan tason lasku (desorientaatio)
Tuntematon	Masennus <sup>1</sup>
Tuntematon	Kiihtymys <sup>2</sup> , ärtyneisyys <sup>2</sup> , aggressiivisuus <sup>2</sup> , agitaatio <sup>2</sup> , hermostuneisuus <sup>2</sup> , vihamielisyys <sup>2</sup> , pelkotilat <sup>2</sup> , unihäiriöt <sup>2</sup> , painajaiset <sup>2</sup> , vilkkaat unet <sup>2</sup>
Tuntematon	Lääkeaineriippuvuus, vieroitusoireet (ks. kohta 4.4)
<b><i>Hermosto</i></b>	
Harvinainen	Päänsärky
Hyvin harvinainen	Epilepsia-kohtausten yleistyminen. Joissakin epilepsiatyypissä esiintyvyyden kasvu (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Uneliaisuus, reaktiokyvyn alentuminen, vähentynyt lihasjänteys, huimaus, ataksia (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Dysartria <sup>3</sup> , koordinaatio- ja kävelyvaikeudet (ataksia) <sup>3</sup> , silmävärve <sup>3</sup> (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Anterogradinen muistinmenetys, amnesiaan liittyvä sopimaton käytös (ks. kohta 4.4)
<b><i>Silmät</i></b>	
Yleinen	Silmävärve <sup>3</sup> (ks. kohta 4.4)
Tuntematon	Palautuvat näköhäiriöt (kaksoiskuvat) <sup>3</sup> (ks. kohta 4.4)
<b><i>Sydän</i></b>	
Tuntematon	Sydämen vajaatoiminta, mukaanlukien sydänpysähdys
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Tuntematon	Hengityslama <sup>4</sup>
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
Harvinainen	Pahoinvointi, ylävatsan oireilu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudos</i></b>	
Harvinainen	Urtikaria, kutina, ihottuma, tilapäinen hiustenlähtö, pigmentaatiomuutokset

<b><i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i></b>	
Tuntematon	Lihasteikkous (ks. kohta 4.4)
<b><i>Munuaiset ja virtsatiet</i></b>	
Harvinainen	Virtsankarkailu
<b><i>Sukupuolielimet ja rinnat</i></b>	
Harvinainen	Erektiohäiriö
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	
Yleinen	Uupumus (ks. kohta 4.4) <sup>5</sup>
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
Harvinainen	Verihiutaleiden määrän väheneminen
<b><i>Vammat ja myrkytykset</i></b>	
Tuntematon	Kaatumiset <sup>6</sup> , luunmurtumat <sup>6</sup>

<sup>1</sup> Rivatrililla hoidetuilla potilailla voi esiintyä masennusta, mutta se voi liittyä myös perussairauteen.

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

<sup>3</sup> Näitä korjautuvia neurologisia häiriöitä saattaa esiintyä pitkäaikaisen hoidon tai suurten annosten käytön jälkeen.

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

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

<sup>6</sup> Kaatumisten ja luunmurtumien riski on suurempi, jos potilas käyttää samanaikaisesti sedatiivisia lääkkeitä tai alkoholi juomia tai jos potilas on iäkäs.

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

#### Pediatriiset potilaat:

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



### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

Bentsodiatsepiinit lisäävät muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden vaikutusta mukaan lukien alkoholi.

### Hoito

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

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

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

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

Klonatsepaamin suora, inhihoiva vaikutus kortikaaliseen tai subkortikaaliseen epileptogeeniseen fokukseen on ihmisellä voitu osoittaa EEG-tutkimuksin. Samanaikaisesti konvulsioivisen aktiiviteetin leviämisen aivoissa on havaittu estyvän. Fokaalisessa epilepsiassa sekä primaaristi yleistyneissä epilepsia-kohtauksissa klonatsepaamilla on siten suotuisa vaikutus. Ylikompensatoriset eksitaatioprosessit vaimenevat negatiivisen "feed-back" -ilmiön välityksellä, eikä neuronien fysiologisessa aktiiviteetissa tapahdu olennaista alenemista.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Klonatsepaami imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti oraalisen tablettiannon jälkeen. Klonatsepaamin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–4 tunnissa ja imeytymisen puoliintumisaika on 25 minuuttia. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 90 %, mutta yksilölliset erot ovat suuria.

Oraalisen 2 mg:n annoksen vaikutus on havaittavissa 30–60 minuutissa. Lapsissa tämän annoksen vaikutus kestää 6–8 tuntia ja aikuisilla 8–12 tuntia.

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

#### Pediatriiset potilaat

Klonatsepaamin eliminaatiokinetiikka lapsilla on yleisesti ottaen samanlainen kuin aikuisilla. Lapsille annettujen terapeuttisten klonatsepaamiannosten (0,03–0.11 mg/kg) jälkeen pitoisuuden vaihteluväli seerumissa oli vastaava kuin aikuisilla (13–72 ng/ml). Lapsilla raportoitu puhdistuma on 0,42±0,32 ml/min/kg (2–18-vuotiailla) ja 0,88 ± 0.4 ml/min/kg (7–12-vuotiailla); arvot pienenevät, kun paino lisääntyy. Ketogeeninen ruokavalio ei vaikuta klonatsepaamin pitoisuuteen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

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

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

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

2 mg: Säilytä alle 25 °C:ssa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

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

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

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Roche Oy, PL 12, 02181 ESPOO

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

0,5 mg: 7287

2 mg: 7288

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. elokuuta 1976

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6. toukokuuta 2008

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.1.2018