

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.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Rivotril è disponibile in compresse e gocce orali soluzione.

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 dipende in primo luogo dall'età del paziente. Essa va stabilita caso per caso sulla base della risposta clinica e della tolleranza.

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.

Dosi indicative di mantenimento aumentabili senza inconvenienti in caso di necessità:

	dose in mg	=compresse da 0,5 mg	=compresse da 2 mg	=gocce (1 ml=ca.25 gocce)
neonati	0,5-1	1-2	¼ - ½	5-10
bambini piccoli	1,5-3	3-6	¾ -1½	15-30
bambini in età scolastica	3-6	6-12	1½-3	30-60
adulti	4-8	8-16	2-4	---

Nei limiti del possibile la dose giornaliera deve essere ripartita nelle 24 ore in 3-4 somministrazioni. La dose di mantenimento va raggiunta dopo 3-4 settimane di trattamento.

Per facilitare l'adattamento della posologia alle esigenze individuali e per rendere agevole il frazionamento in 3-4 somministrazioni della dose totale giornaliera, è consigliabile utilizzare nel neonato le gocce di Rivotril (1 goccia = 0,1 mg di sostanza attiva) e, nel bambino o nell'adulto nella fase iniziale di trattamento, le compresse da 0,5 mg.

Le gocce devono essere somministrate con un cucchiaino e 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.

Pazienti anziani

Particolare attenzione deve essere posta durante il trattamento in pazienti anziani.

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).

Insufficienza epatica

La sicurezza e l'efficacia di clonazepam in pazienti con insufficienza epatica non sono state studiate. Non sono disponibili dati sull'incidenza del danno epatico sulla farmacocinetica di clonazepam.

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, alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'impiego di Rivotril è controindicato in pazienti che presentino chiari segni clinici o biochimici di malattia epatica di una certa gravità.

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 miastenia grave, insufficienza renale grave, insufficienza respiratoria grave. 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 opportune precauzioni d'impiego

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

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.

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.

Per la stessa ragione, e a causa della possibile depressione respiratoria, Rivotril dovrebbe essere impiegato con prudenza in pazienti con malattie respiratorie croniche.

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.

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.

La brusca sospensione di Rivotril, soprattutto in pazienti sottoposti a terapia a lungo termine con dosi elevate, può indurre uno stato epilettico: di conseguenza l'interruzione del farmaco va effettuata per gradi, e durante questa fase può essere indicata la somministrazione sostitutiva di un altro anticonvulsivante.

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 indesiderabili da interazione.

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.

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

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 o agenti convulsivanti (antiepilettici) (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.

Come tutti i farmaci di questa classe, Rivotril può, in funzione del dosaggio, della somministrazione e della suscettibilità individuale, modificare le reazioni dei pazienti (ad es. abilità nella guida o comportamento nel traffico). 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).

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.

Intolleranza al lattosio

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Porfiria

Clonazepam è considerato un probabile nonporfirigenico, benché ci siano alcune evidenze discordanti. Comunque, clonazepam deve essere somministrato con cautela nei pazienti con porfiria.

Abuso e dipendenza

L'uso delle benzodiazepine con questi prodotti può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica (vede paragrafo 4.8). In particolare 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). Inoltre, 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. In alcune forme di epilessia è possibile un aumento della frequenza delle convulsioni (vedere paragrafo 4.8) nel trattamento a lungo termine.

Uso concomitante di alcool/depressivi 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 e depressione respiratoria e/o cardiovascolare clinicamente rilevanti (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 storia di abuso di alcool e farmaci.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche tra farmaci

I farmaci antiepilettici fenitoina, fenobarbital, carbamazepina e valproato possono aumentare la clearance di clonazepam riducendone quindi le concentrazioni plasmatiche in caso di trattamenti di combinazione. Clonazepam non induce gli enzimi responsabili del suo metabolismo. 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.

Il concomitante trattamento con fenitoina o primidone, può modificare le concentrazioni plasmatiche della fenitoina e del primidone (solitamente aumentati).

Sertralina e fluoxetina, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, non alterano i parametri farmacocinetici di clonazepam in caso di associazione.

Interazioni farmacodinamiche tra farmaci

Quando Rivotril è usato in associazione a farmaci che depressano il SNC, compreso l'alcool, può aumentare l'effetto sedativo, sulla respirazione e sui parametri emodinamici.

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 Gravidanza ed allattamento

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).

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.

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.

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.

Poiché il principio attivo di Rivotril passa nel latte materno, è opportuno interrompere l'allattamento al seno se il prodotto deve essere preso regolarmente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

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 alterazione della concentrazione, disturbi della memoria, allucinazioni, agitazione, 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, incubi e sogni vividi.

In rari casi può manifestarsi riduzione della libido.

Patologie del sistema nervoso: sonnolenza, rallentamento delle reazioni, ipotonia muscolare, tremore, vertigini, atassia (vedere paragrafo 4.4). 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).

Congestione toracica, rinorrea, disturbi del respiro, ipersecrezione delle vie respiratorie superiori.

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 (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).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: nei neonati e nei bambini, aumentata produzione di saliva o di secrezione (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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

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. 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'alcol. 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.

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.

La sperimentazione nell'animale e speciali indagini elettroencefalografiche nell'uomo hanno tuttavia rivelato che Rivotril determina una specifica inibizione corticale o sottocorticale dei focolai epilettogeni e, quel che più conta, impedisce la generalizzazione dell'attività convulsiva.

Nella maggior parte dei casi Rivotril influenza perciò favorevolmente sia l'epilessia focale, sia le crisi generalizzate primarie.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il clonazepam è rapidamente e quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale nell'uomo di Rivotril compresse, e i livelli plasmatici massimi di clonazepam vengono raggiunti in un periodo solitamente di 1-2 ore. L'emivita di assorbimento è di circa 25 minuti. La biodisponibilità assoluta è del 90 %. 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.

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 %.

Metabolismo

Clonazepam è ampiamente metabolizzato per riduzione a 7-amino-clonazepam e per N-acetilazione a 7-acetamino-clonazepam. E' presente anche un'idrossilazione in posizione C-3. Nella nitroriduzione di clonazepam nei metaboliti farmacologicamente inattivi 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. La clearance è di 55 ml/min.

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.

La cinetica di eliminazione nei bambini è simile a quella osservata negli adulti.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Insufficienza renale

L'insufficienza renale non altera i parametri farmacocinetici di clonazepam. Sulla base dei criteri farmacocinetici, non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Insufficienza epatica

L'incidenza del danno epatico sulla farmacocinetica di clonazepam non è stata valutata (vedere paragrafo 4.2).

Anziani

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

Neonati

L'emivita di eliminazione e la clearance sono dello stesso ordine di grandezza di quelle osservate negli adulti.

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, ossido di ferro giallo, 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:

Conservare a temperatura non 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 con contagocce.

(1 goccia = 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2,5 mg/ml gocce orali soluzione flacone 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

Rinnovo: 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