1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

- Rivotril, druppels voor oraal gebruik, oplossing à 2,5 mg clonazepam per ml (1 druppel = 0,1 mg clonazepam)
  Hulpstof met bekend effect: propyleenglycol (1018,3 mg/ml; 1 druppel = 40,7 mg propyleenglycol)
- Rivotril tabletten 0,5 mg, tabletten à 0,5 mg clonazepam
  Hulpstof met bekend effect: lactose
- Rivotril tabletten 2 mg, tabletten à 2 mg clonazepam
  Hulpstof met bekend effect: lactose
- 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 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

- Druppels voor oraal gebruik, oplossing (druppels)

  Heldere tot bijna heldere, blauwe oplossing

- Tabletten

Rivotril tabletten 0,5 mg:	ronde, lichtoranje tablet met de imprint “0,5” aan één zijde en een breukgleuf aan de andere zijde
Rivotril tabletten 2 mg:	ronde, witte tot lichtgele tablet met de imprint “·2·” aan één zijde en gekruiste breukgleuven aan de andere zijde

  De tabletten kunnen verdeeld worden in gelijke delen om zo een lagere dosering mogelijk te maken.

- Concentraat voor oplossing voor injectie

  Kleurloze vloeistof in ampullen

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 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.

4.2 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.

Orale behandeling

Ter vermijding van bijwerkingen bij het begin van de therapie is het bijzonder belangrijk dat de dagelijkse dosis zeer geleidelijk wordt verhoogd totdat de voor de patiënt noodzakelijke onderhoudsdosis is bereikt. Het is het beste om in een behandelingsperiode van één tot drie weken naar het onderhoudsdosisniveau toe te werken in stappen van 0,25 tot 0,50 mg om de drie dagen.
De aanvangsdosering wordt over 2 tot 3 giften per dag verdeeld.
Wanneer het onderhoudsdosisniveau is bereikt, kan de dagelijkse dosis in één keer 's avonds worden gegeven. Indien verschillende doses noodzakelijk zijn, moet de grootste 's avonds worden ingenomen.

Orale behandeling	**Aanvangsdosis**	**Onderhoudsdosis**
Zuigelingen/kinderen tot 10 jaar of < 30 kg	0,01-0,03 mg/kg/dag	0,05-0,1 mg/kg/dag
Kinderen van 10-16 jaar of > 30 kg	1-2 mg/dag	1,5-3,0 mg/dag
Volwassenen	1-2 mg/dag	2,0-4,0 mg/dag

De maximale therapeutische dosis bij volwassenen is 20 mg per dag.

Om een optimale aanpassing van de dosering te bereiken, wordt het het aanbevolen bij zuigelingen de druppels en bij kinderen de tabletten van 0,5 mg te gebruiken.

Rivotril 0,5 mg tabletten met enkele breukgleuven kunnen in twee gelijke delen verdeeld worden en vergemakkelijken in de beginfase van de behandeling de toediening van lage dagdoses bij volwassenen.

Rivotril 2 mg tabletten kunnen in twee of vier gelijke delen worden verdeeld 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.

Toediening van Rivotril rechtstreeks vanuit de druppelflacon in de mond moet te allen tijde worden vermeden. De druppels moeten met water, thee of vruchtensap worden vermengd en met een lepel worden toegediend. Telkens wanneer de flacon geopend is geweest, moet de druppelaar goed worden afgesloten.

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 6.6).
Intramusculaire toediening moet uitsluitend in exceptionele gevallen worden toegepast of als intraveneuze toediening onmogelijk is (zie rubriek 5.2).
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 4.4) 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 infuusslangen 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 6.4). Voorzichtigheid is geboden als gewisseld wordt tussen PVC/PUR/silicone-bevattende en -vrije infuuszakken en infuussystemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige ademhalingsstoornissen
- Ernstig verminderde leverfunctie (b.v. levercirrose) (zie rubriek 4.4)

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.

4.4 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 4.2 en 4.8). 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 4.8). 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.

Pediatrische 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 proyleenglycol. 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 4.3). 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 insulten 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 4.5). 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 insulten (zie rubriek 4.8) 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 4.5).

Psychische stoornissen
Paradoxale 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 4.8). Als een dergelijke reactie voorkomt moet het gebruik van het geneesmiddel gestaakt worden. Paradoxale 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
Lactose
Rivotril tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
Propyleenglycol
Rivotril druppels en Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie bevatten propyleenglycol (respectievelijk 1018,3 mg/ml en 801 mg/ml). Zie rubriek 4.4 ('*Specifieke patiëntengroepen*', '*Pediatrische patiënten*' en '*Patiënten met verminderde leverfunctie*') en rubriek 4.6 ('*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 4.7).

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 4.2). 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 4.2).

4.5 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 mogelijkerwijs ook matig sterke CYP3A4-remmers (zoals fluconazol) kunnen het metabolisme van clonazepam verminderen en kunnen leiden tot verhoogde concentraties en effecten.

De selectieve serotonineheropnameremmers 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 4.4).
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 4.4 en 4.9). 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.

4.6 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 ontwenningsverschijnselen optreden.
Dierexperimentele studies wijzen geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, embryofoetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).
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.

4.7 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 4.4).

4.8 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 (≥1/10)
vaak (≥1/100, <1/10)

soms (≥1/1.000, <1/100)
zelden (≥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[1]
Psychische stoornissen	Veranderingen in emotionele en gemoedstoestand Verwardheid Desoriëntatie Paradoxale reacties[1]: rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, zenuwachtigheid, vijandigheid, angst, slaapstoornissen, wanen, woede, nachtmerries, abnormale dromen, hallucinaties, psychosen, hyperactiviteit, ongepast gedrag en andere gedragsstoornissen Libidoverlies Depressie[1] Psychische afhankelijkheid en ontwenning[2]
Zenuwstelselaandoeningen	Verminderde concentratie[3] Slaperigheid[3] Trage respons op stimuli[3] Spierhypotonie[3] Duizeligheid[3] Hoofdpijn Gegeneraliseerde epilepsie Dysartrie[4] Coördinatie afwijkend[4] Loopstoornis (ataxie)[3,4] Anterograde amnesie en amnestische effecten[1] Toename epileptische insulten[5]
Oogaandoeningen	Diplopie[4] Nystagmus[4]
Hartaandoeningen	Hartfalen Hartstilstand
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Ademhalingsdepressie[1] Speekselhypersecretie[6] Toegenomen bronchiaal secreet[6]
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Epigastrisch ongemak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria Pruritus Huiduitslag Haarverlies (voorbijgaand) Pigmentatieveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte[3]
Nier- en urinewegaandoeningen	Urine-incontinentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid[3] Lichamelijke afhankelijkheid[1]
Onderzoeken	Bloedplaatjestelling verlaagd

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking (frequentie niet bekend)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Val[1] Botbreuk[1]

[1] Zie onder ‘c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen’
[2] Zie rubriek 4.4
[3] Zie onder ‘c. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen’: ‘Bijwerkingen waarbij aanpassing van de dosering nodig kan zijn’
[4] Reversibele aandoening, vooral bij langdurig gebruik of hoge doseringen; zie rubriek 4.4
[5] Bij bepaalde vormen van epilepsie is een verhoging van het aantal epileptische insulten tijdens langdurige behandeling mogelijk (zie rubriek 4.4)
[6] 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 pediatrische patiënten zijn geïsoleerde gevallen van reversibele ontwikkeling van premature secundaire geslachtskenmerken (onvolledige pubertas praecox) gemeld.

Paradoxale reacties
Bij paradoxale reacties moet het gebruik van het geneesmiddel gestaakt worden. Paradoxale 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 4.4).

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 4.4).

Ademhalingsdepressie
Ademhalingsdepressie (zie rubriek 4.4) 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 ontwenningsverschijnselen en terugvalverschijnselen aanleiding geven (zie rubriek 4.4).

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).

4.9 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 (zie rubriek 5.2). 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epileptica, ATC-code: N03AE01

Clonazepam behoort tot de groep benzodiazepines. De centrale activiteit van benzodiazepinen wordt gemedieerd door een versterking van de gamma-aminoboterzuur-neurotransmissie (GABA-neurotransmissie) op inhiberende synapsen. Bij de aanwezigheid van benzodiazepinen wordt de affiniteit van de GABA-receptor voor GABA verhoogd door positieve allosterische modulatie wat leidt tot een verhoogde activiteit van het afgegeven GABA op de chloride-ionenflux door de postsynaptische celmembraan.

Clonazepam heeft bij dieren uitgesproken anticonvulsieve eigenschappen. Dierexperimenten en speciale elektro-encefalografische onderzoekingen bij de mens hebben aangetoond dat clonazepam een directe remming van de corticale of subcorticale epileptogene haard bewerkstelligt en de generalisering van de convulsieve activiteit belemmert. Rivotril heeft daardoor een gunstige invloed op zowel de haardepilepsieën als de primair gegeneraliseerde aanvallen.
Clonazepam versterkt de pre- en postsynaptische remmende werking van het gamma-aminoboterzuur in het centraal zenuwstelsel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: De werkzame stof clonazepam wordt na orale toediening van Rivotril tabletten snel en bijna volledig opgenomen. De hoogste plasmaconcentraties van clonazepam worden één tot vier uur na een orale dosis bereikt. De absorptiehalfwaardetijd is circa 25 minuten. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 90% met grote verschillen tussen individuen. Rivotril tabletten zijn bio-equivalent aan een orale oplossing met betrekking tot de totale absorptie van clonazepam, maar de absorptiesnelheid van de tabletten is iets lager.

De *steady-state* plasmaconcentratie van clonazepam bij eenmaal daags dosering is drie keer hoger dan na een enkele dosis; de voorspelde accumulatieratio bij twee- en driemaal daags dosering is respectievelijk 5 en 7. Na herhaalde orale dosering van 2 mg driemaal daags was de gemiddelde *steady-state* plasmaconcentratie van clonazepam vóór dosering 55 ng/ml. De relatie tussen plasmaconcentratie en clonazepamdosis is lineair. De plasmaconcentraties van de werkzame stof die voor een anticonvulsief effect zorgen, liggen tussen de 20 en 70 ng/ml. Ernstige toxische effecten waaronder een verhoogde frequentie van aanvallen deden zich voor bij de meerderheid van de patiënten met *steady-state* plasmaconcentraties boven 100 ng/ml.

Na intramusculaire toediening van clonazepam worden piek-plasmaconcentraties bereikt binnen circa 3 uur en de absolute biologische beschikbaarheid is 93%. Afwijkende absorptieprofielen van clonazepam worden af en toe gezien na intramusculaire toediening.

Distributie: Clonazepam wordt snel gedistribueerd in verschillende organen en weefsels, maar wordt voornamelijk in de structuren van het brein opgenomen. De distributiehalfwaardetijd is circa 0,5-1 uur. Het distributievolume is 3 l/kg. De mate waarin clonazepam aan plasma-eiwit wordt gebonden, bedraagt 82-86%.
Een enkele orale dosis van 2 mg Rivotril begint na 30-60 minuten te werken en blijft zes tot acht uur actief bij kinderen en acht tot twaalf uur bij volwassenen. Een intraveneus toegediende dosis werkt onmiddellijk en blijft twee tot drie uur actief.

Biotransformatie: Clonazepam wordt extensief gemetaboliseerd door reductie in 7-amino-clonazepam en door N-acetylatie naar 7-acetamido-clonazepam. Ook vindt hydroxylatie plaats op de C-3 positie. Hepatisch cytochroom P450 3A4 wordt betrokken in de nitroreductie van clonazepam naar metabolieten met weinig of geen farmacologische activiteit.

Eliminatie: 50 tot 70% van de dosis wordt via de urine uitgescheiden en 10 tot 30% via de faeces als metabolieten. Doorgaans komt minder dan 2% van de toegediende dosis als onveranderd clonazepam in de urine terecht. Zowel niet gebonden als geconjugeerde (glucuronide en sulfaat) metabolieten worden uitgescheiden via de urine. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ligt tussen de 30 en 40 uur en is onafhankelijk van de dosis. De klaring is bijna 55 ml/min ongeacht het geslacht. Gewichtsgenormaliseerde waarden namen af met toenemend lichaamsgewicht.

Farmacokinetiek bij specifieke patiëntengroepen:

Pediatrische patiënten
Over het algemeen is de eliminatiekinetiek bij kinderen vergelijkbaar met die bij volwassenen. Na therapeutische doses bij kinderen (0,03-0,11 mg/kg) bevonden de serumconcentraties zich in hetzelfde bereik als de effectieve concentraties voor volwassenen (13-72 ng/ml).

In kinderen werden klaringswaarden van 0,42±0,32 ml/min/kg (leeftijd 2-18 jaar) en 0,88±0,4 ml/min/kg (leeftijd 7-12 jaar) gerapporteerd. Deze waarden namen af met toenemend lichaamsgewicht. Een ketogeen dieet had in kinderen geen effect op de clonazepam-plasmaconcentraties.

Bij pasgeborenen leidde een dosis van 0,10 mg/kg tot plasmaconcentraties tussen 28 en 117 ng/ml aan het einde van een 5 minuten durende infusie, met een daling tot 18-60 ng/ml na 30 minuten. Deze concentraties werden getolereerd zonder duidelijke bijwerkingen. Bij pasgeborenen namen de klaringswaarden toe met de postnatale leeftijd, maar deze waarden waren aanzienlijk lager dan bij kinderen en volwassenen met epilepsie. De eliminatiehalfwaardetijden bij pasgeborenen, die zowel de eliminatie- als de distributiekenmerken weergeven, liepen zeer uiteen maar waren over het algemeen vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Verminderde nierfunctie
Een verminderde nierfunctie heeft geen invloed op de farmacokinetiek van clonazepam. Op basis van farmacokinetische criteria, hoeft de dosis niet aangepast te worden bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie
Plasma-eiwitbinding van clonazepam bij patiënten met cirrose is significant anders dan bij gezonde mensen (vrije fractie 17,1±1,0% versus 13,9±0,2%). Hoewel de invloed van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van clonazepam niet verder is onderzocht, wijst ervaring met een ander nauwverwant nitrobenzodiazepine (nitrazepam) uit dat klaring van ongebonden clonazepam mogelijk verminderd kan zijn bij patiënten met levercirrose.

Ouderen
De farmacokinetiek van clonazepam bij ouderen is niet vastgesteld.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Beperkte genotoxiciteit- en carcinogeniteitsonderzoeken met clonazepam wijzen niet op een speciaal risico bij de mens. Onderzoeken met ratten en muizen toonden geen reproductietoxiciteit bij klinisch relevante doseringen. Bij konijnen was er een lage, niet-dosis-gerelateerde incidentie van een bepaald type malformaties (gespleten gehemelte, open oogleden, gefuseerde sternebrae, defecten van de ledematen). De relevantie voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet à 0,5 mg:	Lactose, voorgegelatineerd maïszetmeel, voorgegelatineerd aardappelzetmeel, rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), talk, magnesiumstearaat.
Tablet à 2,0 mg:	Lactose, voorgegelatineerd maïszetmeel, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.
Druppels voor oraal gebruik, oplossing:	Natriumsaccharinaat, perziksmaakstof 85502, ijsazijn, propyleenglycol (E1520), briljantblauw FCF.
Concentraat voor oplossing voor injectie:	
- ampul met concentraat:	Absolute ethanol, ijsazijn, benzylalcohol, propyleenglycol (E1520).
- ampul met oplosmiddel:	Water voor injectie.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tabletten à 0,5 en 2 mg:	Niet van toepassing

Druppels voor oraal gebruik, oplossing:	Geen informatie
Concentraat voor oplossing voor injectie:	Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Geen natriumbicarbonaatoplossing gebruiken voor Rivotril-infusies.

6.3 Houdbaarheid

Tabletten à 0,5 en 2 mg:	5 jaar
Druppels voor oraal gebruik, oplossing:	3 jaar (houdbaarheid na opening: 120 dagen)
Concentraat voor oplossing voor injectie:	4 jaar (houdbaarheid na opening: 24 uur)

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Een aantal doseringsvormen van Rivotril zijn gevoelig voor licht, daarom moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij het bewaren.

Tabletten à 0,5 en 2 mg:	Bewaren beneden 30ºC Niet in de koelkast of de vriezer bewaren Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht
Druppels voor oraal gebruik, oplossing:	Bewaren beneden 25ºC Niet in de koelkast of de vriezer bewaren
Concentraat voor oplossing voor injectie:	Bewaren beneden 30ºC Niet in de koelkast of de vriezer bewaren Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht (voor houdbaarheid van de oplossing, zie rubriek 6.3) Gebruik van materialen die vrij zijn van PVC, PUR en 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 4.2).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Rivotril tabletten 0,5 mg:	150 tabletten in amberkleurige flessen (type III glas) met een verzegeld PE schroefdeksel
Rivotril tabletten 2 mg:	100 tabletten in amberkleurige flessen (type III glas) met een verzegeld PE schroefdeksel
Druppels voor oraal gebruik, oplossing:	10 ml in een amberkleurig flesje (type III glas) met HDPE schroefdop met druppelpipet
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

6.6 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 (15-25ºC) 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 2-8ºC of tot maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15-25ºC).

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

Rivotril tabletten 0,5 mg, tabletten	RVG 06870
Rivotril tabletten 2 mg, tabletten	RVG 06871
Rivotril druppels, druppels voor oraal gebruik, oplossing 2,5 mg/ml	RVG 06872
Rivotril concentraat voor oplossing voor injectie, concentraat voor oplossing voor injectie 1 mg/ml	RVG 06873

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 september 1975
Datum van laatste verlenging: 3 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.4: 13 december 2022