

MONOGRAPHIE

 **RIVOTRIL[®]**

clonazépan

Comprimés à 0,5 mg et à 2 mg

Anticonvulsivant

Hoffmann-La Roche Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) Canada
L5N 5M8

Date de révision :
le 18 janvier 2018

www.rochecanada.com

© Copyright 1976-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

Numéro de contrôle de la présentation : 208644

RIVOTRIL[®] est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	14
SURDOSAGE.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	18
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION.....	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	21
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 0,5 mg	Amidon de maïs, amidon de pomme de terre, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.
Orale	Comprimé à 2 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RIVOTRIL (clonazéпам) s'est révélé utile, seul ou comme appoint, dans le traitement des crises myocloniques et akinésiques et du petit mal variant (syndrome de Lennox-Gastaut).

RIVOTRIL peut être utile contre les absences du petit mal rebelles aux succinimides.

Dans certaines études, presque le tiers des patients ont constaté une perte de l'activité anticonvulsivante, souvent dans les trois premiers mois du traitement par RIVOTRIL. Un ajustement de la posologie peut rétablir l'efficacité chez certains sujets.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Chez les personnes âgées, il faut généralement instaurer le traitement par RIVOTRIL à la dose la plus faible possible et assurer un suivi étroit du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans)

Pour une brève description, voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 5 ans) et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et modification posologique, Enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres benzodiazépines, à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients ou l'une des composantes de son emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance respiratoire sévère
- Atteinte hépatique sévère, car les benzodiazépines peuvent précipiter une encéphalopathie hépatique
- Syndrome de l'apnée du sommeil
- Myasthénie grave
- Glaucome à angle fermé

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

On a noté une augmentation paradoxale des crises convulsives ou l'apparition de nouveaux types de crises convulsives chez quelques rares patients traités par RIVOTRIL (clonazépan). Lorsque RIVOTRIL est administré à des sujets qui présentent plusieurs types de crises, il peut faire augmenter la fréquence des crises ou déclencher des crises tonico-cloniques généralisées (grand mal). Ces phénomènes peuvent nécessiter l'ajout d'anticonvulsivants appropriés ou une augmentation de leur dose. L'emploi concomitant d'acide valproïque et de clonazépan peut entraîner l'état de mal d'absence.

Le retrait brusque de RIVOTRIL, particulièrement chez les patients sous traitement prolongé à fortes doses, peut déclencher un état de mal épileptique. Comme c'est le cas pour tout anticonvulsivant, il convient donc de procéder au retrait graduel lorsqu'on cesse le traitement par RIVOTRIL. Pendant le retrait graduel de RIVOTRIL, on peut substituer simultanément un autre anticonvulsivant par doses progressives.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris RIVOTRIL, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des analgésiques opioïdes.

Si la décision est prise de prescrire RIVOTRIL en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, on doit lui prescrire une dose initiale de RIVOTRIL plus faible que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà RIVOTRIL, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de suivre étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de RIVOTRIL en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

L'effet du clonazépam peut s'amoinrir quelque peu au fil du traitement.

Insuffisance hépatique

Les benzodiazépines peuvent précipiter un épisode d'encéphalopathie hépatique chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère. Des précautions particulières s'imposent lors de l'administration de RIVOTRIL en cas d'atteinte hépatique légère ou modérée (voir CONTRE-INDICATIONS).

SNC, psychose et dépression

RIVOTRIL doit être utilisé avec beaucoup de précautions chez les personnes qui sont atteintes d'ataxie.

Il est déconseillé d'utiliser les benzodiazépines comme traitement principal d'une affection psychotique.

Les personnes qui ont des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide doivent être surveillées de très près.

Usage concomitant d'alcool et de médicaments dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool ou de médicaments exerçant un effet dépresseur sur le SNC doit être évitée, car elle entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques de RIVOTRIL, notamment une sédation grave pouvant se solder par un coma ou par la mort, ainsi qu'une dépression cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement importante (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURDOSAGE).

RIVOTRIL doit être utilisé uniquement avec beaucoup de précautions chez les personnes qui sont atteintes d'ataxie et en cas d'intoxication aiguë par l'alcool ou d'autres drogues.

Il faut déconseiller aux patients l'utilisation concomitante d'alcool et d'autres médicaments exerçant un effet dépresseur sur le SNC.

Réactions psychiatriques et paradoxales

On sait que l'utilisation des benzodiazépines peut entraîner des réactions paradoxales telles que l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, les idées délirantes, la colère, les cauchemars, les hallucinations, la psychose, un comportement inapproprié ainsi que d'autres effets indésirables sur le comportement. Si de tels effets se produisent, il faut cesser de prendre le médicament. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées.

État psychiatrique

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications.

Les personnes qui ont des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide doivent être surveillées de très près. Le suivi de tous les patients traités par des antiépileptiques, quelle qu'en soit l'indication, doit comporter le dépistage de tout signe d'idéation et de comportement suicidaires pour qu'un traitement approprié soit envisagé.

Il faut conseiller aux patients (et à leurs aidants) de consulter un médecin si des signes d'idéation suicidaire ou de comportement suicidaire devaient se manifester.

Une méta-analyse de la FDA (*Food and Drug Administration*) englobant des essais avec randomisation et contrôlés par placebo menés sur des antiépileptiques dans diverses indications a révélé un risque légèrement accru d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients traités par de tels médicaments. Le mécanisme par lequel émerge ce risque est inconnu. La méta-analyse comprenait 43 892 patients traités dans des essais contrôlés par placebo. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie. En outre, dans la majorité des indications non épileptiques, le traitement (par antiépileptique ou par placebo) était administré en monothérapie. Or, les patients épileptiques représentaient environ 25 % du total des patients traités lors des essais cliniques contrôlés par placebo; pour la majorité de ces patients, le traitement (par antiépileptique ou par placebo) était administré en appoint à d'autres antiépileptiques (autrement dit, les patients des deux groupes de traitement recevaient au moins un antiépileptique). De ce fait, la légère hausse du risque d'idéation et de comportement suicidaires rapportée dans la méta-analyse

(0,43 % chez les patients sous antiépileptiques comparé à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose largement sur les résultats des patients traités en monothérapie (antiépileptique ou placebo) dans des indications excluant l'épilepsie. Le plan de l'étude ne permet donc pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires des patients épileptiques prenant des antiépileptiques, puisque cette population était minoritaire et que la comparaison entre le médicament et le placebo était confondue par l'emploi d'un traitement antiépileptique concomitant dans les deux groupes.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir lors de l'utilisation des benzodiazépines à des doses thérapeutiques, et le risque d'apparition de cet effet augmente aux doses plus élevées.

Intolérance au lactose

Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux de RIVOTRIL. Par conséquent, les patients présentant des rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne devraient pas prendre ce médicament.

Porphyrie

Chez les patients atteints de porphyrie, il faut faire preuve de prudence dans l'administration du clonazépam, car celui-ci peut avoir un effet porphyrogène.

Antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues

RIVOTRIL doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. Les benzodiazépines ont engendré une accoutumance, une dépendance et des symptômes de sevrage semblables à ceux que l'on observe avec les barbituriques et l'alcool. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée d'utilisation, et est plus marqué chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool et de drogues (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

Dépendance et tolérance

L'emploi prolongé de RIVOTRIL à des doses thérapeutiques peut engendrer une dépendance physique et psychologique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement; il est aussi plus élevé chez les patients ayant des antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues. On a signalé des cas d'abus chez des polytoxicomanes.

Une fois qu'un sujet a acquis une dépendance physique au clonazépam, l'arrêt brusque du traitement entraînera des symptômes de sevrage. Il faut tenir compte de la possibilité de symptômes de sevrage après une courte période d'utilisation, surtout dans le cas de doses élevées, si la dose quotidienne est réduite de façon abrupte ou si le traitement est interrompu brusquement. Les symptômes sont : tremblements, sudation, agitation, troubles du sommeil, anxiété, céphalées, diarrhée, douleur musculaire, anxiété extrême, tension, instabilité psychomotrice, changements de l'humeur, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillement aux extrémités des membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou hallucinations. Comme l'apparition de symptômes de sevrage est plus probable après l'arrêt brusque du traitement, on doit réduire graduellement la posologie si on veut cesser le traitement, même si celui-ci a été de courte durée.

Conduite d'un véhicule et autres activités dangereuses

Il faut aviser les patients traités par RIVOTRIL d'être extrêmement prudents dans toute situation exigeant de l'acuité mentale ou des réflexes rapides, comme la conduite d'une automobile ou le maniement de machines. La sédation, l'amnésie et l'altération du fonctionnement musculaire sont des effets propres aux benzodiazépines et ces effets peuvent entraver la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Cette diminution des facultés est accrue si le patient a aussi consommé de l'alcool.

La conduite automobile, la manipulation de machines et toute autre activité dangereuse sont à éviter pendant tout le traitement ou du moins durant les premiers jours. La décision incombe au médecin et doit s'appuyer sur la réponse du patient au traitement et sur la posologie utilisée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut aussi mettre en garde les patients contre la consommation concomitante d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité du clonazépam n'ont pas été étudiées chez les insuffisants rénaux.

Les métabolites du clonazépam sont excrétés par les reins; pour éviter une accumulation excessive, administrer le médicament avec prudence aux insuffisants rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Fonction respiratoire

Une dépression respiratoire peut survenir après l'administration de RIVOTRIL. Cet effet peut être aggravé par la présence d'une obstruction des voies aériennes ou d'une lésion cérébrale ou par la prise d'autres médicaments qui provoquent une dépression respiratoire. En règle générale, on peut prévenir cet effet en ajustant soigneusement la dose en fonction de chaque patient.

La prudence s'impose quand on instaure un traitement par RIVOTRIL chez un sujet atteint d'une maladie respiratoire chronique (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'augmentation des sécrétions au niveau des voies respiratoires supérieures a parfois été un effet secondaire incommode pendant un traitement par clonazépam, surtout chez les jeunes enfants accusant un déficit mental, qui ont habituellement de la difficulté à se débarrasser de leurs sécrétions. Il faut donc s'assurer de maintenir les voies aériennes dégagées.

Chutes et fractures

Des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Ptyalisme

RIVOTRIL risque de faire augmenter le flux salivaire. Tenir compte de cette éventualité avant d'administrer le médicament à des patients qui maîtrisent difficilement leurs sécrétions. Vu ce risque et la possibilité d'une dépression respiratoire, la prudence s'impose si RIVOTRIL doit être administré en présence d'une maladie respiratoire chronique.

Carcinogénèse

Voir TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes

Dans une étude de reproduction chez le lapin, l'administration de deux doses différentes de clonazépam a été reliée à une fréquence accrue de fissures palatines et d'autres anomalies (voir TOXICOLOGIE, Tératogénicité).

Des rapports indiquent une relation entre l'emploi d'anticonvulsivants et la fréquence accrue de malformations chez les enfants nés de mères épileptiques qui ont pris de tels médicaments pendant leur grossesse. La fréquence des malformations congénitales au sein de la population en général est d'environ 2 %. Chez les enfants de mères épileptiques traitées, cette fréquence peut être doublée ou triplée. L'augmentation concerne en grande partie des anomalies spécifiques, p. ex. malformations congénitales cardiaques, becs-de-lièvre ou fissures palatines. Toutefois, la grande majorité des mères recevant des anticonvulsivants donne naissance à des enfants normaux.

Les données sur la phénytoïne et le phénobarbital sont plus nombreuses, mais ces médicaments sont aussi les anticonvulsivants les plus prescrits. Certains rapports signalent la possibilité d'une telle relation avec l'emploi d'autres anticonvulsivants, y compris la triméthadione et la paraméthadione. Toutefois, il est possible que d'autres facteurs, par exemple une prédisposition génétique ou l'état épileptique lui-même, contribuent ou soient en grande partie responsables de la fréquence plus élevée de malformations congénitales.

Il faut tenir compte de ce qui précède et le clonazépam ne doit pas être administré aux femmes en âge de procréer à moins que les avantages thérapeutiques prévus justifient les risques éventuels pour le fœtus. L'administration de fortes doses durant le dernier trimestre de la grossesse ou durant l'accouchement peut provoquer des arythmies cardiaques chez le fœtus de même qu'une hypothermie, une hypotonie, une légère dépression respiratoire et un allaitement insuffisant chez le nouveau-né. De plus, les nouveau-nés dont la mère prenait des benzodiazépines de façon continue vers la fin de la grossesse peuvent avoir acquis une dépendance physique et peuvent présenter des symptômes de sevrage pendant la période post-natale. On a signalé des symptômes de sevrage chez des nourrissons dont la mère avait reçu des benzodiazépines.

On ne doit pas interrompre la médication anticonvulsivante chez les patientes traitées pour prévenir des crises majeures, car cela risque fort de déclencher un état de mal épileptique avec hypoxie et risques pour la mère et le fœtus. Si on envisage d'interrompre un traitement pour crises mineures avant ou pendant la grossesse, il faut peser le risque de l'interruption du traitement et le risque de malformations congénitales dans chaque cas, en tenant compte des antécédents familiaux.

Les femmes épileptiques en âge de procréer devraient demander conseil à un spécialiste et prévenir leur médecin dès qu'elles sont enceintes. Si l'on met en doute la nécessité de poursuivre le traitement antiépileptique, il serait préférable de consulter un spécialiste.

Registre des grossesses

Pour fournir des données sur les effets de l'exposition à RIVOTRIL *in utero*, il est recommandé que les médecins conseillent à leurs patientes enceintes prenant RIVOTRIL de s'inscrire au registre des grossesses exposées aux antiépileptiques (NAAED, *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*). Pour ce faire, les patientes doivent composer elles-mêmes le numéro sans

frais 1-888-233-2334. Par ailleurs, des renseignements sur le registre (en anglais) se retrouvent sur le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Femmes qui allaitent : même si seulement une faible quantité de l'ingrédient actif de RIVOTRIL passe dans le lait maternel, on recommande aux femmes qui reçoivent du clonazépam de ne pas allaiter.

Enfants (< 5 ans) : étant donné que les effets néfastes sur le développement physique ou mental de l'enfant peuvent se manifester seulement au bout de plusieurs années, il est important de peser les risques et les avantages de l'administration prolongée de RIVOTRIL chez les enfants.

Personnes âgées : les effets pharmacologiques des benzodiazépines semblent plus prononcés chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes, même à des concentrations plasmatiques similaires. Cela pourrait s'expliquer par des changements liés à l'âge dans les interactions entre médicaments et récepteurs, les mécanismes ayant lieu après la liaison aux récepteurs et le fonctionnement des organes. Chez les personnes âgées, il faut généralement instaurer le traitement par RIVOTRIL à la dose la plus faible possible et assurer un suivi étroit du patient.

Il y a un risque accru de chutes et de fractures chez les personnes âgées et affaiblies qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il est recommandé de vérifier régulièrement la fonction hépatique et la numération globulaire pendant un traitement de longue durée par RIVOTRIL.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Réactions indésirables les plus fréquentes

Les réactions indésirables le plus fréquemment causées par RIVOTRIL (clonazépam) sont reliées à la dépression du SNC. Jusqu'à maintenant, l'expérience démontre que la somnolence survient chez approximativement 50 % des patients et l'ataxie chez environ 30 %. Dans certains cas, elles peuvent diminuer avec le temps. L'incidence de troubles de comportement a avoisiné 25 %.

La somnolence, le ralentissement des réactions, l'hypotonie musculaire, la faiblesse musculaire, les étourdissements et l'ataxie sont relativement fréquents. Ces effets sont habituellement passagers et disparaissent généralement de façon spontanée avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose. Ils peuvent être partiellement prévenus si l'augmentation de la dose est instaurée lentement au début du traitement.

Réactions indésirables graves et importantes

Des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Des réactions allergiques et de très rares cas d'anaphylaxie ont été signalés avec les benzodiazépines.

On sait que l'utilisation des benzodiazépines peut entraîner la survenue de l'hostilité et d'autres réactions paradoxales telles que l'irritabilité, l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'agressivité, les idées délirantes, la colère, l'hystérie, les crises de colère, les cauchemars, la dysonirie, les hallucinations, la psychose, l'hyperactivité, un comportement inapproprié ainsi que d'autres effets indésirables sur le comportement. Si de tels effets se produisent, il faut cesser de prendre le médicament. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées.

Une amnésie antérograde peut survenir lors de l'utilisation des benzodiazépines à des doses thérapeutiques, et le risque d'apparition de cet effet augmente aux doses plus élevées. Il peut en résulter des effets associés à un comportement inapproprié.

L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner l'apparition d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut provoquer un phénomène de sevrage ou de rebond (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS – Dépendance et tolérance).

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les autres réactions indésirables, réparties en fonction du système atteint, comprennent :

Organisme entier : fièvre, détérioration générale, langue saburrale

Système cardiovasculaire : palpitations, insuffisance cardiaque (y compris l'arrêt cardiaque)

Appareil digestif : sialorrhée, nausées, vomissements, anorexie, constipation, diarrhée, encoprésie, xérostomie, augmentation de l'appétit, douleur abdominale, douleur gingivale, gastrite, symptômes épigastriques et hépatomégalie.

Système endocrinien : gynécomastie, cas isolés d'apparition prématurée réversible des caractères sexuels secondaires chez l'enfant (puberté précoce incomplète).

Systèmes sanguin et lymphatique : anémie, leucopénie (numération leucocytaire $< 4000/\text{mm}^3$), réduction de la numération plaquettaire (thrombopénie), éosinophilie et lymphadénopathie.

Métabolisme et nutrition : élévations passagères des transaminases sériques et de la phosphatase alcaline, gain ou perte de poids, déshydratation.

Appareil locomoteur : douleur, notamment la lombalgie.

Système nerveux : mouvements oculaires anormaux, nystagmus, dysarthrie, vertige, insomnie, fatigue, lassitude, dysdiadococinésie, aphonie, sevrage et coma. On a signalé des cas isolés d'akinésie, d'hémiplégie, de trouble de l'élocution, de tremblements, de regard « vitreux », de céphalées et de mouvements choréiformes. Légers changements dans le tracé EEG, touchant particulièrement les ondes rapides à faible voltage. En présence de certaines formes d'épilepsie, une hausse de la fréquence des crises est possible durant un traitement de longue durée. Baisse de la concentration, instabilité psychomotrice, confusion, désorientation, dépression, réactions paradoxales (excitabilité, irritabilité,

agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars et rêves d'apparence réelle), augmentation de la libido, perte de la libido.

Appareil respiratoire : congestion pulmonaire, hypersécrétion dans les voies respiratoires supérieures, rhinorrhée, essoufflement, dyspnée et dépression respiratoire.

Peau et annexes cutanées : éruptions cutanées érythémateuses, papuleuses et maculopapuleuses non spécifiques, enflure des chevilles, du visage et des paupières (œdème des chevilles et du visage), urticaire, modification de la pigmentation et prurit. On a aussi signalé des cas d'hirsutisme et d'alopécie passagère, mais leur rapport avec le médicament n'a pas été établi.

Organes des sens : il peut se produire des troubles de la vision (diplopie) réversibles, en particulier au cours du traitement de longue durée ou à forte dose.

Appareil urogénital : on a signalé de rares cas de dysurie, de nycturie, d'incontinence urinaire, de rétention urinaire et d'énurésie.

Blessures, empoisonnement et complications liées à une intervention : des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Bien que l'ajout de plusieurs anticonvulsivants à RIVOTRIL (clonazépam) puisse être envisagé, il ne faut pas oublier que cela peut augmenter les effets dépressifs indésirables sur le SNC. De plus, il faudra peut-être adapter la dose de chaque médicament pour obtenir l'effet optimal.

On a noté une augmentation paradoxale des crises convulsives ou l'apparition de nouveaux types de crises convulsives chez quelques rares patients traités par RIVOTRIL. Lorsque RIVOTRIL est administré à des sujets qui présentent plusieurs types de crises, il peut faire augmenter la fréquence des crises ou déclencher des crises tonico-cloniques généralisées (grand mal). Ces phénomènes peuvent nécessiter l'ajout d'anticonvulsivants appropriés ou une augmentation de leur dose. L'emploi concomitant d'acide valproïque et de clonazépam peut entraîner l'état de mal d'absence.

L'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 dans le foie participe au métabolisme du clonazépam en ses métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments qui exercent un effet sur l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450 risque de modifier la pharmacocinétique du clonazépam.

Interactions médicament-médicament

Interactions médicament-médicament de nature pharmacocinétique : la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate – tous des agents antiépileptiques – peuvent accroître la clairance du clonazépam, réduisant les concentrations plasmatiques de ce dernier dans une proportion atteignant 38 % lors d'un traitement concomitant.

RIVOTRIL peut altérer les concentrations de phénytoïne. Étant donné la nature bidirectionnelle de l'interaction entre ces deux agents, on a constaté que les taux de phénytoïne peuvent demeurer inchangés, augmenter ou baisser lors de l'administration avec RIVOTRIL, selon la posologie et les facteurs propres au patient.

Le clonazépam n'induit pas lui-même les enzymes responsables de son propre métabolisme. Les enzymes en jeu dans le métabolisme de RIVOTRIL n'ont pas tous été clairement identifiés, mais on sait qu'ils comprennent la CYP3A4. Ainsi, les inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. le fluconazole) peuvent nuire au métabolisme de RIVOTRIL et entraîner des concentrations et des effets excessifs.

La sertraline (faible inducteur de la CYP3A4) et la fluoxétine (inhibiteur de la CYP2D6), deux inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, n'ont aucun effet sur la pharmacocinétique du clonazépam lorsque ces agents sont administrés en concomitance.

Interactions médicament-médicament de nature pharmacodynamique

Médicaments agissant sur le SNC

Les épileptiques qui prennent RIVOTRIL ne doivent en aucune circonstance consommer de l'alcool, car l'alcool peut modifier l'effet du médicament, en réduire l'efficacité ou produire des effets indésirables. En outre, certains effets indésirables, comme la sédation et la dépression cardio-respiratoire, peuvent être plus marqués lorsque RIVOTRIL est administré en concomitance avec toute substance ayant un effet déprimeur sur le système nerveux central, comme l'alcool, les narcotiques, les analgésiques narcotiques, les myorelaxants, les barbituriques, les hypnotiques non barbituriques, les anxiolytiques ou calmants, les antihistaminiques, les antipsychotiques dérivés de la phénothiazine, du thioxanthène et de la butyrophénone, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines, Usage concomitant d'alcool et de médicaments déprimeurs du SNC; SURDOSAGE).

Opiïdes

En raison de ses effets déprimeurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris RIVOTRIL, et d'opioïdes accroît le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. On doit limiter au minimum requis la dose et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes. Il faut suivre étroitement les patients pour déceler une dépression respiratoire et une sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

Lors d'un traitement d'association avec des médicaments à action centrale, il faut ajuster la posologie de chaque médicament de façon à obtenir l'effet optimal. En raison de la potentialisation possible des effets, il faut déconseiller aux patients l'utilisation concomitante d'autres médicaments exerçant un effet déprimeur sur le SNC et leur recommander d'éviter de consommer de l'alcool pendant l'administration du clonazépam.

Interactions médicament-aliment

Les interactions du médicament avec les aliments n'ont pas été établies. Le jus de pamplemousse réduit l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450, cytochrome qui contribue au métabolisme du clonazépam, et pourrait ainsi faire augmenter les concentrations plasmatiques du médicament.

Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions du médicament avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool ou de médicaments exerçant un effet dépressif sur le SNC doit être évitée, car elle entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques de RIVOTRIL, notamment une sédation grave ainsi qu'une dépression cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement importante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'alcool et de médicaments dépressifs du SNC).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de RIVOTRIL (clonazépam) doit être adaptée à chaque cas et dépend avant tout de l'âge du sujet. Elle doit être établie en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient.

La coadministration de plusieurs anticonvulsifs peut accroître l'action dépressive au niveau du SNC. Il faut tenir compte de cette possibilité si on ajoute RIVOTRIL à un traitement anticonvulsif en cours.

Posologie recommandée et modification posologique

Enfants : afin d'atténuer la somnolence, la posologie initiale recommandée pour les nouveau-nés et les enfants (jusqu'à 10 ans ou 30 kg) est de 0,01 à 0,03 mg/kg/jour et ne doit pas dépasser 0,05 mg/kg/jour, en deux ou trois doses fractionnées. La posologie doit être augmentée de 0,25 à 0,50 mg au maximum tous les trois jours jusqu'à ce qu'on atteigne la posologie d'entretien de 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel, à moins que les crises soient maîtrisées ou que les effets secondaires empêchent l'augmentation de la dose.

Adultes : la posologie initiale ne doit pas dépasser 1,5 mg/jour en trois doses fractionnées. On peut l'augmenter par paliers de 0,5 à 1,0 mg tous les trois jours jusqu'à ce que les crises soient suffisamment maîtrisées ou que les effets secondaires interdisent l'augmentation de la dose. La posologie d'entretien doit être adaptée à la réponse de chaque patient. La posologie d'entretien recommandée pour les adultes est de 8 à 10 mg/jour en trois doses. User de prudence si la posologie excède 20 mg/jour.

Dans la mesure du possible, la posologie quotidienne doit être divisée en trois doses égales. Sinon, la plus forte dose doit être prise au coucher.

Personnes âgées : chez les personnes âgées, il faut généralement instaurer le traitement par RIVOTRIL à la dose la plus faible possible et assurer un suivi étroit du patient (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

Populations particulières

Insuffisance rénale : l'innocuité et l'efficacité du clonazépam chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'ont pas été étudiées. Les métabolites du clonazépam sont excrétés par les reins; pour éviter une accumulation excessive, administrer le médicament avec prudence aux insuffisants rénaux. (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique : les patients présentant une atteinte hépatique sévère ne doivent pas prendre de clonazépam (voir CONTRE-INDICATIONS). En présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée, il faut donner la dose la plus faible possible.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge de tout surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes : les benzodiazépines entraînent souvent de la somnolence, une ataxie, une dysarthrie et du nystagmus. Le surdosage avec RIVOTRIL (clonazépam) met rarement la vie en danger si le médicament a été pris seul, mais il peut entraîner une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardio-respiratoire et un coma. Le coma, lorsqu'il se manifeste, dure habituellement quelques heures, mais peut être de durée plus longue et de nature cyclique, en particulier chez les personnes âgées. Les crises convulsives peuvent être plus fréquentes en présence de concentrations plasmatiques suprathérapeutiques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption). Les effets dépresseurs des benzodiazépines sur la respiration sont plus graves chez les patients atteints de maladies respiratoires.

Les benzodiazépines accroissent les effets des autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool.

Traitement

Lors de la prise en charge du surdosage, considérer la possibilité que plusieurs médicaments différents aient été ingérés.

Surveiller les signes vitaux du patient et instituer les mesures d'appoint appropriées en fonction de l'état clinique du patient. Il se peut qu'un traitement symptomatique soit nécessaire, notamment en présence d'effets cardiorespiratoires ou d'effets sur le système nerveux central.

Il faut prévenir toute absorption supplémentaire à l'aide d'une technique appropriée, par exemple le recours au charbon activé dans l'heure ou les 2 heures suivant l'ingestion. Avec cette méthode, il est primordial de protéger les voies aériennes chez les patients somnolents. Le lavage gastrique n'est pas recommandé comme mesure de routine mais peut être envisagé en cas d'ingestion de différents

produits. Il n'est pas généralement recommandé de provoquer des vomissements.

Comme dans le cas d'un surdosage par d'autres benzodiazépines, on estime que la valeur de la dialyse après un surdosage par clonazépam est nulle.

Si le patient présente une dépression grave du SNC, envisager l'administration de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines. Il faut tenir compte de ce qui suit si on utilise du flumazénil pour traiter un surdosage aux benzodiazépines :

- Le flumazénil ne devrait être administré que sous surveillance étroite. La demi-vie de cet agent (environ une heure) et sa durée d'action étant courtes, et vu la nécessité possible de doses répétées, les patients qui reçoivent le flumazénil doivent faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que tous les effets possibles de la benzodiazépine sur le SNC (tels que la récurrence de sédation) se soient dissipés.
- Le flumazénil doit être utilisé avec prudence dans les cas de surdosage mixte, car les effets toxiques (arythmie cardiaque ou convulsions) d'autres agents psychotropes, en particulier ceux des antidépresseurs cycliques, risquent d'augmenter au fur et à mesure que les effets des benzodiazépines s'estompent. Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients qui semblent être victimes d'un grave surdosage aux antidépresseurs cycliques.

Mise en garde : ANEXATE, antagoniste des benzodiazépines, n'est pas indiqué chez les épileptiques qui ont été traités par des benzodiazépines. L'inhibition de l'effet des benzodiazépines chez ces personnes peut provoquer des crises épileptiques.

Consulter la monographie du flumazénil pour de plus amples renseignements sur l'emploi approprié de ce médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

RIVOTRIL (clonazépam) possède les propriétés pharmacologiques caractéristiques des benzodiazépines. Le clonazépam a des propriétés sédatives, hypnotiques et anticonvulsivantes. C'est un anticonvulsivant utile dans le traitement des crises motrices mineures (crises myocloniques) et d'une certaine valeur dans des cas sélectionnés d'absence du petit mal n'ayant pas répondu de façon satisfaisante aux succinimides. Le clonazépam peut éliminer la décharge pointe-onde lors des absences du petit mal et diminuer la fréquence, l'amplitude, la durée et la propagation de la décharge dans les crises motrices mineures.

Absorption

Le clonazépam est absorbé rapidement et presque entièrement après l'administration orale de comprimés RIVOTRIL. Les concentrations plasmatiques maximales de clonazépam sont atteintes en 1 à 4 heures. La demi-vie d'absorption est d'environ 25 minutes. La biodisponibilité absolue est d'environ 90 %; elle varie fortement d'une personne à l'autre.

Les concentrations plasmatiques de clonazépam à l'état d'équilibre pour un schéma posologique unquotidien sont 3 fois plus élevées que celles obtenues après l'ingestion d'une dose unique; les coefficients d'accumulation prévus pour des schémas biquotidien et triquotidien sont de 5 et 7, respectivement. Après l'ingestion de multiples doses de 2 mg trois fois par jour, les concentrations

plasmatiques à l'état d'équilibre avant l'administration du produit étaient de 55 ng/mL en moyenne. Le lien entre la dose et la concentration plasmatique du clonazépam est linéaire. Les concentrations plasmatiques cibles du clonazépam pour l'obtention d'un effet anticonvulsivant se situent entre 20 et 70 ng/mL.

Distribution

Le clonazépam se distribue très rapidement dans divers organes et tissus de l'organisme, avec une distribution préférentielle dans les structures cérébrales.

La demi-vie de distribution est de 0,5 à 1 heure, et le volume de distribution, de 3 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques se situe entre 82 et 86 %.

Métabolisme

Le clonazépam est métabolisé dans une large mesure par la réduction en 7-amino-clonazépam et par N-acétylation en 7-acétamido-clonazépam. On note également une hydroxylation au niveau de C-3. L'isoenzyme 3A4 du système du cytochrome P-450 dans le foie participe à la nitroréduction du clonazépam en ses métabolites inactifs ou peu actifs sur le plan pharmacologique.

Les métabolites présents dans l'urine se trouvent sous forme libre et conjuguée (glucuronide et sulfate).

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne est de 30 à 40 heures, quelle que soit la dose administrée. La clairance, qui approche les 55 mL/min, était la même d'un sexe à l'autre, mais les valeurs normalisées en fonction du poids baissaient à mesure qu'augmentait le poids corporel.

De 50 à 70 % de la dose est excrétée dans l'urine et de 10 à 30 %, dans les fèces sous forme de métabolites. La quantité de clonazépam intact excrété dans l'urine correspond habituellement à moins de 2 % de la dose administrée.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : chez les enfants, la cinétique d'élimination est comparable à celle qu'on observe chez les adultes. Après l'administration de doses thérapeutiques (de 0,03 à 0,11 mg/kg) à des enfants, les concentrations sériques s'inscrivaient dans la même plage (de 13 à 72 ng/mL) que les concentrations efficaces chez les adultes.

Chez des nouveau-nés, l'administration de doses de 0,10 mg/kg a entraîné des concentrations de 28 à 117 ng/mL au terme d'une courte perfusion; celles-ci ont chuté 30 minutes plus tard, pour se situer entre 18 et 60 ng/mL.

Chez les enfants, on a rapporté des valeurs de clairance de $0,42 \pm 0,32$ mL/min/kg (chez les 2 à 18 ans) et de $0,88 \pm 0,4$ mL/min/kg (chez les 7 à 12 ans). Ces valeurs baissaient à mesure qu'augmentait le poids corporel.

Les valeurs de la demi-vie d'élimination chez les nouveau-nés sont les mêmes que les valeurs observées chez les adultes.

Personnes âgées : les propriétés pharmacocinétiques du clonazépam chez les personnes âgées ne sont pas établies.

Insuffisance hépatique : chez les patients atteints de cirrhose, la liaison du clonazépam aux protéines plasmatiques diffère significativement de celle qu'on observe chez les sujets sains (fraction libre de $17,1 \pm 1,0 \%$ vs $13,9 \pm 0,2 \%$).

Quoique l'effet d'une hépatopathie sur les propriétés pharmacocinétiques du clonazépam n'ait pas été étudié davantage, l'expérience acquise avec une nitrobenzodiazépine très semblable (le nitrazépam) indique que la clairance du clonazépam libre pourrait être réduite en présence de cirrhose du foie.

Insuffisance rénale : la présence d'une atteinte rénale n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques du clonazépam. En fonction de ces propriétés, aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une atteinte rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

L'entreposage demande une attention particulière. Le médicament doit être conservé dans un contenant opaque et hermétiquement fermé, et entreposé à une température entre 15 et 30 °C, dans l'emballage d'origine.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANUTENTION

Garder ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

RIVOTRIL (clonazépam) est offert en comprimés à 0,5 mg cylindriques orange pâle, biplans, rainurés, aux bords biseautés, portant l'inscription « ROCHE 0.5 » sur un côté et une rainure sur l'autre, ainsi qu'en comprimés à 2,0 mg cylindriques blancs, biplans, rainurés, aux bords biseautés, portant l'inscription « ROCHE •2• » sur un côté et une rainure en croix sur l'autre. Les comprimés à 0,5 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés. Les comprimés à 2,0 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants :

Comprimés à 0,5 mg : amidon de maïs, amidon de pomme de terre, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

Comprimés à 2 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

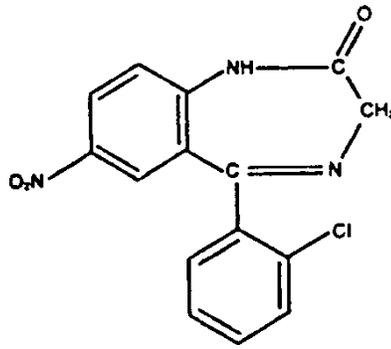
Dénomination commune : clonazéпам

Nom chimique : 5-(2-chlorophényl)-1, 3-dihydro-7-nitro-2H-1, 4-benzodiazépine-2-one

Formule moléculaire : $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$

Poids moléculaire : 315,7

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le clonazéпам est une poudre fine inodore, de couleur blanche à jaunâtre. Le pH du clonazéпам en suspension aqueuse à 1 % se situe entre 5,0 et 7,0.

Composition : Chaque comprimé contient 0,5 ou 2,0 mg de clonazéпам.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le profil pharmacologique du clonazépam est identique à celui d'autres benzodiazépines à action sédatrice et anxiolytique. Ses propriétés anticonvulsivantes de base sont aussi semblables à celles d'autres benzodiazépines.

Puissance relative du clonazépam et d'autres anticonvulsivants (épreuves expérimentales)

Le tableau suivant indique la puissance relative du clonazépam et d'autres anticonvulsivants dans diverses expériences chez l'animal.

Valeurs de la dose orale dans les tests de convulsions (DE₅₀) (mg/kg) chez la souris et chez l'humain

Médicament	Dose thérapeutique maximale chez l'humain (mg/kg)	Crises induites par le métrazol	Crises induites par le thiosemicarbazide	Crises induites par la strychnine Seuil à 30 %	Électrochoc maximal
Clonazépam	0,40	0,08-0,16	0,73	2,1	8,4
Diazépam	0,43	0,8-1,4	3,4	6,2	9,0
Chlordiazépoxyde	1,43	–	27,0	22,2	17,2
Phénobarbital	8,5	8,0-27,0	63	37,2	7,3
Triméthadione	25,7	300	770	–	490
DPH	7,7	–	7 800	7 300	8,7

Le clonazépam diminue efficacement les réactions photomyocloniques chez les babouins à des doses inférieures à 0,5 mg/kg i.m. Toutefois, les crises évoquées par l'application locale de benzylpénicilline ou de strychnine ne répondent pas bien à l'administration du clonazépam par voie systémique. Les autres effets centraux observés chez plusieurs espèces, à des doses variées, comprennent l'approvisionnement, la désinhibition, la sédation, l'ataxie et le sommeil.

Chez le chien, le clonazépam, à des doses de 1 à 4 mg/kg i.v., fait baisser la tension artérielle et inhibe les réactions vasculaires à la sérotonine et à la noradrénaline. À ces doses, on note une légère action dépressive sur le myocarde. Les autres effets pharmacologiques se manifestent uniquement à des doses plus fortes, qui causent notamment une dépression marquée du SNC.

Les voies métaboliques sont les mêmes chez plusieurs espèces et les principaux métabolites, les dérivés 7-amino et 7-acétylamino, ont été isolés dans l'urine de rats, de chiens et d'humains. L'hydroxylation est aussi un processus métabolique important. Les métabolites sont excrétés surtout dans l'urine; environ la moitié d'une dose orale est excrétée en 7 jours. L'excrétion du médicament et de ses métabolites augmente en fonction de la dose.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ suivantes ont été établies pour le clonazépam :

Espèce	Dose (mg/kg) et voie d'administration		
	Orale	Intrapéritonéale	Intraveineuse
Souris	> 4000	> 800	2,85 ± 0,1
Rat (adulte)	> 4000	–	–
Rat (nouveau-né)	550 ± 120	–	–
Lapin	> 2000	–	–

Les signes de toxicité comprennent la diminution de l'activité motrice, l'ataxie, la piloérection et les tremblements.

Toxicité chronique : des rats ont reçu du clonazépam dans leurs aliments pendant 18 mois, à des doses équivalant à 5, 20 et 50 mg/kg/jour. Il n'y a eu aucun signe macroscopique de toxicité attribuable au médicament. On a remarqué de légères hausses temporaires des enzymes hépatiques chez les animaux ayant reçu la forte dose, se traduisant par une augmentation du poids du foie, mais ces hausses n'étaient pas accompagnées de signes histologiques d'atteinte hépatique.

Une étude a été menée chez des chiens, qui ont reçu 3, 10 et 30 mg/kg/jour de clonazépam pendant 12 mois. Les animaux recevant la dose moyenne et la dose élevée ont pris moins de poids par rapport aux témoins. On a noté les changements importants suivants dans les valeurs biologiques : diminution des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez les animaux recevant les doses moyenne et élevée, diminution du rapport albumine/globuline due à la réduction du taux d'albumine et à l'augmentation du taux de globulines chez les animaux recevant la dose élevée, hausse du taux de phosphatase alcaline et du taux de bilirubine avec la dose élevée. On a remarqué une augmentation notable du poids du foie chez les animaux recevant la dose élevée.

Carcinogénèse : aucune étude de carcinogénicité de 2 ans n'a été menée avec le clonazépam. Cela dit, dans une étude de 18 mois sur l'administration à long terme chez le rat, aucun changement histopathologique lié au traitement n'a été observé, pas même avec la dose la plus élevée de 300 mg/kg/jour.

Mutagenèse : des épreuves de génotoxicité basées sur des systèmes bactériens avec activation métabolique *in vitro* ou par passage sur l'hôte n'ont fait ressortir aucune génotoxicité avec le clonazépam.

Infertilité : des études évaluant la fertilité et la capacité générale de reproduction chez le rat ont révélé un taux réduit de grossesse et de survie des petits à des doses de 10 et de 100 mg/kg/jour.

Tératogenèse : aucun effet indésirable sur la mère, l'embryon ou le fœtus n'a été noté chez la souris et le rat après l'administration par voie orale pendant la période d'organogenèse de doses de clonazéпам allant jusqu'à 20 et 40 mg/kg/jour, respectivement.

Lors de plusieurs études chez le lapin, on a observé, après l'administration de doses de clonazéпам allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, une faible incidence non reliée à la dose d'un type similaire de malformations (fissure palatine, paupières ouvertes à la naissance, fusion de sternèbres et malformations touchant les membres).

RÉFÉRENCES

1. Blum JE *et al.* Pharmacologie und toxikologie des antiepileptikums clonazepam. *Arzneimittel-Forschung* 1973;23:377-89.
2. Guerrero-Figueroa R *et al.* Effects of two benzodiazepine derivatives on cortical and subcortical epileptogenic tissues in the cat and monkey. *Curr Therap Res* 1969;11:27-50.
3. Schallek W *et al.* Recent developments in the pharmacology of the benzodiazepines, advances in pharmacology and chemotherapy. Academic Press, Inc., New York et Londres 1972;10:132-7.
4. Stark LG *et al.* The anticonvulsant effects of phenobarbital, diphenylhydantoin and two benzodiazepines in the baboon Papio Papio. *J Pharmacol Exp Therap* 1970;173:125-32.
5. Barnett AM. Treatment of epilepsy with clonazepam (Ro 5-4023). *S.A. Medical Journal* 1973;47:1683-6.
6. Browne TR. Clonazepam: a review of a new anticonvulsant drug. *Arch Neurol* 1976;33:326-32.
8. Carson MJ *et al.* Treatment of minor motor seizures with clonazepam. *Develop Med Child Neurology* 1975;17:306-10.
9. Dreifus FE *et al.* Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1975;25:255-8.
10. Fazio C *et al.* Treatment of epileptic seizures with clonazepam. *Arch Neurol* 1975;32:304-7.
11. Gastaut H. Propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle le Ro 5-4023. *Vie Méd* 1970;51:5175-88.
13. Hanson RA *et al.* A new anticonvulsant in the management of minor motor seizures. *Develop Med Child Neurol* 1972;14:3-14.
14. Hollister LE *et al.* Dose-ranging studies of clonazepam in man. *Psychopharmacology Communications* 1975;1:89-92.
15. Hooshmand H. Intractable seizures; treatment with a new benzodiazepine anticonvulsant. *Arch Neurol* 1972;27:205-8.
16. Mekkelsen B *et al.* A clinical study of benzodiazepine Ro 5-4023 (clonazepam) in the treatment of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1973;49:91-6.
18. Negrin P *et al.* Antiepileptic properties of Ro 5-4023 by mouth. Report of 40 cases. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31:528-34.

19. Rose SW *et al.* Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1974;24:386-90.
20. Sjö O *et al.* Pharmacokinetics and side effects of clonazepam and its 7-Amino-Metabolite in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:249-54.
21. Turner M *et al.* Clinical EEG evaluation of a new benzodiazepine derivative (Ro 5-4023) by oral administration in epileptic patients using the double-blind technique. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31:628-30.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**



Comprimés de clonazépam

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de RIVOTRIL et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire cette information attentivement avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez ce feuillet jusqu'à ce que vous ayez pris tous vos comprimés, au cas où vous auriez besoin de le relire. Si vous aidez quelqu'un d'autre à prendre RIVOTRIL, lisez le présent feuillet avant d'administrer le premier comprimé.

Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements au sujet de RIVOTRIL. Pour toute question concernant ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

RIVOTRIL sert à traiter certains types de crises convulsives.

Effets de ce médicament

RIVOTRIL a comme ingrédient actif le clonazépam, qui appartient à un groupe de médicaments appelés benzodiazépines. RIVOTRIL a des propriétés anticonvulsivantes qui aident à maîtriser les crises.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant au groupe des benzodiazépines (p. ex. diazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam ou flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l'ingrédient médicamenteux (le clonazépam).
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients non médicinaux qu'il contient (voir **Ingrédients non médicinaux**).
- Si vous souffrez d'une maladie pulmonaire.
- Si vous avez une maladie du foie.
- Si vous présentez un glaucome.
- Si vous souffrez d'une myasthénie grave.
- Si vous souffrez d'apnée du sommeil.

Ingrédient médicamenteux

L'ingrédient actif de RIVOTRIL est le clonazépam.

Ingrédients non médicinaux

Comprimés à 0,5 mg : amidon de maïs, amidon de pomme de terre, lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

Comprimés à 2,0 mg : amidon de maïs, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium.

Présentation

Les présentations de RIVOTRIL sont les suivantes : Comprimés à 0,5 mg cylindriques orange pâle, rainurés, portant l'inscription « ROCHE 0.5 » sur un côté et une rainure sur l'autre;

Comprimés à 2,0 mg cylindriques blancs, rainurés, aux bords biseautés, portant l'inscription « ROCHE •2• » sur un côté et une rainure en croix sur l'autre.

Les comprimés à 0,5 mg sont offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés. Les comprimés à 2,0 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Prendre RIVOTRIL avec des opioïdes peut causer une profonde somnolence, des problèmes respiratoires, un coma et la mort.

- RIVOTRIL peut amoindrir les facultés dans les situations qui exigent de la vigilance, telles que la conduite d'un véhicule ou le fonctionnement de machines. Il faut donc éviter complètement ces activités et toute autre activité dangereuse pendant que vous prenez RIVOTRIL, ou du moins pendant les premiers jours du traitement. La consommation d'alcool peut aggraver cet effet de RIVOTRIL. Vos réactions pourraient également changer si vous augmentez la dose ou prenez le médicament à des intervalles différents.
- Il faut éviter de consommer de l'alcool ou d'autres médicaments qui agissent sur le système nerveux central pendant que vous prenez RIVOTRIL, car cela pourrait provoquer des crises épileptiques.
- Consultez toujours votre médecin avant d'arrêter de prendre RIVOTRIL ou d'en réduire la dose, car l'arrêt brusque du traitement ou une baisse importante de la dose peut causer la réapparition des crises convulsives et provoquer des symptômes de sevrage.
- Les benzodiazépines comme RIVOTRIL peuvent entraîner des symptômes tels que l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, les idées délirantes, la colère, les cauchemars, les hallucinations, la psychose, un comportement inapproprié ainsi que d'autres effets indésirables sur le comportement.

- Les benzodiazépines telles que RIVOTRIL ont entraîné une dépendance (accoutumance) et des symptômes de sevrage peuvent donc se produire si l'on arrête brusquement le traitement. Le risque de dépendance (accoutumance) augmente avec l'accroissement de la dose et de la durée d'utilisation. Les symptômes de sevrage peuvent inclure tremblements, transpiration, troubles du sommeil, agitation, maux de tête, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété, changements de l'humeur, confusion, tension et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : engourdissement et fourmillement aux extrémités des membres, hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là), hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, déréalisation, dépersonnalisation et hyperacousie.
- Il est déconseillé d'utiliser une benzodiazépine comme RIVOTRIL comme traitement principal d'une affection psychotique.
- Des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.
- Une perte de la mémoire peut survenir pendant la prise de RIVOTRIL à des doses thérapeutiques.
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou risquez de le devenir, à moins que votre médecin vous conseille autrement. Avertissez votre médecin si vous pensez être enceinte ou prévoyez le devenir. Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé afin de vous inscrire au registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques (NAAED, *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) en composant le numéro sans frais 1-888-233-2334. Les femmes enceintes qui envisagent de prendre un antiépileptique devraient contacter le registre des grossesses pour permettre la collecte de données importantes sur l'utilisation du médicament pendant la grossesse. Des renseignements sur le registre (en anglais) se retrouvent aussi sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- RIVOTRIL passe dans le lait maternel. Par conséquent, il faut éviter de prendre ce médicament si vous allaitez. Votre médecin en discutera avec vous.
- Un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques comme RIVOTRIL ont pensé à se faire du mal ou à se tuer. S'il vous arrive d'avoir de telles pensées, communiquez immédiatement avec votre médecin.

AVANT de prendre RIVOTRIL, avisez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous présentez une maladie pulmonaire, hépatique ou rénale.

- Si vous présentez un glaucome.
- Si vous prenez ou prévoyez prendre TOUT autre médicament (y compris les produits à base de plantes médicinales, les médicaments qui s'achètent sans ordonnance et ceux non prescrits par votre médecin).
- Si vous consommez de l'alcool ou utilisez des drogues illicites régulièrement.
- Si vous souffrez d'une forme d'incoordination des mouvements appelée ataxie spinale ou cérébelleuse.
- Si vous avez des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide.
- Si vous êtes l'une des rares personnes présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avertissez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament acheté sans ordonnance à la pharmacie, au supermarché ou au magasin de produits diététiques.

Certains médicaments peuvent empêcher RIVOTRIL d'agir correctement, notamment :

- les médicaments servant à maîtriser les crises convulsives;
- les narcotiques et les analgésiques narcotiques (les opioïdes, p. ex. la morphine et la codéine; voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes**);
- les myorelaxants;
- les somnifères;
- les médicaments servant à traiter les troubles de l'humeur comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques et les phénothiazines;
- la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine et le valproate.

Ces médicaments peuvent fonctionner moins bien en présence de RIVOTRIL ou entraver le bon fonctionnement de RIVOTRIL. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous dire quoi faire si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments énumérés ci-dessus.

Si vous n'avez pas mentionné à votre médecin le fait que vous prenez certains de ces médicaments, dites-le-lui avant de commencer à prendre RIVOTRIL.

Il faut éviter de consommer de l'alcool pendant que vous prenez RIVOTRIL, car les effets secondaires qui se manifestent chez certains patients prenant RIVOTRIL peuvent s'aggraver sous l'effet de l'alcool.

Le jus de pamplemousse peut faire augmenter la concentration de RIVOTRIL dans le sang, par conséquent, vous devez éviter de boire du jus de pamplemousse pendant votre traitement par RIVOTRIL.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle

Prenez toujours les comprimés en suivant à la lettre les directives de votre médecin. Votre médecin vous a prescrit la dose qui convient dans votre cas. La dose prescrite dépend de la nature de la maladie, de votre réaction au médicament, de votre âge et de votre poids. Le tableau ci-dessous montre les différentes doses que votre médecin pourrait prescrire en fonction de votre âge. Votre médecin vous prescrira d'abord une dose peu élevée et l'augmentera graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.

	Dose initiale	Dose d'entretien
Adultes	1,5 mg/jour ou moins en doses fractionnées	8 à 10 mg/jour en doses fractionnées
Enfants (jusqu'à 10 ans ou 30 kg)	0,01-0,03 mg/kg/jour en doses fractionnées	0,1-0,2 mg/kg/jour en doses fractionnées

Il faut prendre la dose quotidienne totale selon les indications du médecin.

Ne décidez pas vous-même de changer la dose que vous prenez. Si vous jugez que l'effet de votre médicament est trop faible ou trop fort, parlez-en à votre médecin.

Votre médecin vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Votre médecin diminuera progressivement la dose de RIVOTRIL, car un arrêt soudain du traitement peut entraîner la survenue de symptômes de sevrage.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Prenez la dose de RIVOTRIL omise aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre horaire posologique habituel. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

provoquer des effets secondaires. Dans la plupart des cas, ces effets secondaires sont légers et passagers, et ils s'atténuent au fur et à mesure que le corps s'adapte au médicament. Toutefois, il peut arriver que certains de ces effets soient graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien le plus vite possible si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous prenez RIVOTRIL.

Effets secondaires les plus fréquents :

- Somnolence ou fatigue, surtout au début du traitement
- Un peu de faiblesse musculaire et des étourdissements
- Salivation accrue
- Troubles du contrôle des mouvements et de l'équilibre

Effets secondaires possibles et moins fréquents :

- On observe parfois une augmentation de la sécrétion dans les poumons. Il faut donc surveiller les enfants de près en raison du risque de difficultés à respirer ou de suffocation et de toux grave.
- Dans de rares cas, des changements peuvent survenir dans le sang et le foie; votre médecin vérifiera régulièrement votre bilan sanguin et votre fonction hépatique.
- Chutes et fracture : le risque augmente chez les personnes qui prennent également d'autres sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement :

- L'emploi prolongé de RIVOTRIL peut entraîner une dépendance physique et psychologique. L'arrêt brusque du traitement risque donc de déclencher des symptômes de sevrage, y compris : tremblements, transpiration, agitation, troubles du sommeil, anxiété (parfois extrême), maux de tête, douleurs musculaires, tension, confusion et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : engourdissement et fourmillement aux extrémités des membres, hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là), hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tout autre médicament, RIVOTRIL peut

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Problème de comportements inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaine, instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité; hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là) ou délire; graves troubles du sommeil, cauchemars, comportement inadapté		✓	
	Réactions allergiques (rougeur de la peau, urticaire, démangeaison, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules sur la peau, ulcérations ou douleur dans la bouche ou les yeux)			✓ Immédiatement
	Dépression. Les symptômes peuvent inclure : difficulté à dormir, variations du poids, sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, de détresse ou de désespoir, retrait des situations sociales, des réunions familiales et des activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle)		✓	
Peu courant	Pensées ou actes suicidaires; pensées, plans et actions visant à se faire du mal ou à se tuer		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par RIVOTRIL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conservez RIVOTRIL dans un endroit frais et sec, à la température ambiante (15-30 °C), dans l'emballage d'origine que vous a remis le professionnel de la santé.

- Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer toute réaction indésirable soupçonnée en lien avec l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (appel sans frais) : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste, à l'adresse suivante :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
IA 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies, les formulaires de déclaration et les lignes directrices sur le signalement des réactions indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet™ Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Rappel : Ce médicament a été prescrit pour vous seulement. Ne le donnez à personne. Si vous avez d'autres questions, veuillez les poser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse www.rochecanada.com, ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388 (Information sur les médicaments).

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limitée.

Dernière révision : le 18 janvier 2018

© Copyright 1976-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

RIVOTRIL® est une marque déposée de Hoffmann-La Roche Limitée, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété

de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8