


MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **TEVA-CLONAZEPAM**
Comprimés de clonazépan
0,5 mg et à 2 mg

USP

Anticonvulsivant

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision : Le 7 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253634

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
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

TEVA-CLONAZEPAM
Comprimés de clonazépam

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ Teneurs	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 0,5 mg	AD& C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
Orale	Comprimé à 2 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CLONAZEPAM (clonazépam) 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).

TEVA-CLONAZEPAM peut être d'une certaine utilité chez les patients qui présentent des absences du petit mal ne répondant pas aux succinimides.

Dans certaines études, presque le tiers des patients ont constaté une perte de l'activité anticonvulsivante, souvent dans les 3 premiers mois du traitement par le clonazépam. 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 TEVA-CLONAZEPAM à la dose la plus faible possible et assurer un suivi étroit du patient. L'utilisation prolongée de TEVA-CLONAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

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 réglage posologique, Enfants.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres benzodiazépines, à ce médicament ou à tout autre ingrédient de la préparation, ou encore à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance respiratoire grave
- Atteinte hépatique grave, 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

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage

L'utilisation des benzodiazépines, dont TEVA-CLONAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Avant de prescrire TEVA-CLONAZEPAM, il faut évaluer le risque chez chaque patient.
- Ces comportements et troubles doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients.
- TEVA-CLONAZEPAM doit être conservé en lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, tel TEVA-CLONAZEPAM, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter de mettre fin au traitement brusquement ou de réduire la dose de TEVA-CLONAZEPAM rapidement.
- Pour mettre fin au traitement, réduire la dose de TEVA-CLONAZEPAM graduellement et sous étroite surveillance.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance)

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de TEVA-CLONAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- 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 le clonazépam. Lorsque TEVA-CLONAZEPAM 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'interruption soudaine du traitement par TEVA-CLONAZEPAM, 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 TEVA-CLONAZEPAM. Pendant le retrait graduel de TEVA-CLONAZEPAM, on peut substituer simultanément un autre anticonvulsivant en augmentant graduellement la dose de ce dernier.

Utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-CLONAZEPAM, 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 pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes).

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 dépresseurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si la décision est prise de prescrire TEVA-CLONAZEPAM 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 TEVA-CLONAZEPAM 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 TEVA-CLONAZEPAM, 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 SURDOSAGE).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de TEVA-CLONAZEPAM 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.

Insuffisance hépatique

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

SNC, psychose et dépression

TEVA-CLONAZEPAM 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 déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante de clonazépam et d'alcool ou de médicaments exerçant un effet déprimeur sur le SNC doit être évitée, car elle entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques de TEVA-CLONAZEPAM, 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).

TEVA-CLONAZEPAM 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 dépressur 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 TEVA-CLONAZEPAM. Par conséquent, les patients présentant une intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose), un problème héréditaire rare, ne devraient pas prendre ce médicament.

Porphyrurie

Étant donné que le clonazépam pourrait avoir un effet porphyrogène, les patients atteints de porphyrie doivent le prendre avec prudence.

Antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues

TEVA-CLONAZEPAM 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'utilisation des benzodiazépines, dont TEVA-CLONAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique (comprenant la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais une dépendance peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques liés au traitement par TEVA-CLONAZEPAM et des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques).
- Avant de prescrire TEVA-CLONAZEPAM, évaluer avec soin le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de l'état de santé dudit patient et de son emploi concomitant de médicaments. Dans le cas des personnes sujettes à un trouble lié à l'usage de substances, TEVA-CLONAZEPAM ne doit être utilisé que si son emploi est jugé nécessaire sur le plan médical, et doit être administré avec la plus grande prudence et sous étroite surveillance.
- TEVA-CLONAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période possible.
- Les signes et symptômes de mésusage et d'abus doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients qui reçoivent des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'usage de substances, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'adresser à un centre de traitement de la toxicomanie.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme TEVA-CLONAZEPAM, peuvent produire des signes et symptômes de sevrage légers ou graves — voire menaçant le pronostic vital — en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la dose. Le remplacement d'une benzodiazépine à longue durée d'action par une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines et l'administration d'un antagoniste sont d'autres facteurs qui peuvent précipiter un syndrome de sevrage. Le risque de réaction de sevrage augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais un syndrome de sevrage peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et symptômes de sevrage peuvent apparaître quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement, et même lors d'une diminution graduelle de la dose. Certains de ces symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme ils ressemblent souvent aux symptômes pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger comprennent la catatonie, le *delirium tremens*, la dépression, les états dissociatifs (p. ex. hallucinations), la manie, la psychose, les convulsions (y compris l'état de mal épileptique) ainsi que les idéations et comportements suicidaires.

D'autres signes et symptômes peuvent s'observer, parmi lesquels figurent des crampes abdominales, des troubles cognitifs, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou des attaques de panique, la céphalée, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, l'insomnie, l'irritabilité, des douleurs ou des raideurs musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, de la tension, des tremblements et des vomissements. Une anxiété et une insomnie de rebond sont également possibles.

- Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin en réduisant la posologie graduellement et sous étroite surveillance du patient. Toute interruption brusque doit être évitée.
- La diminution graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.
- Informer les patients des risques associés à une interruption brusque du traitement, à une réduction rapide de la posologie ou à la substitution d'un autre médicament.
- Insister sur l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement en toute sécurité.
- En cas de symptômes de sevrage, le patient doit immédiatement obtenir des soins médicaux.

(Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépendance, abus et mésusage et sevrage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques)

Conduite d'un véhicule et autres activités dangereuses

Il faut aviser les patients traités par TEVA-CLONAZEPAM 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 altérer 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 dépresseurs du SNC.

Fonction rénale

L'innocuité et l'efficacité du clonazépan n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Les métabolites du clonazépan sont excrétés par les reins. Afin d'éviter une accumulation excessive, il faut administrer le médicament avec prudence aux insuffisants rénaux (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

Fonction respiratoire

Une dépression respiratoire peut survenir après l'administration de TEVA-CLONAZEPAM. 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 adaptant soigneusement la dose en fonction des besoins individuels.

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

L'augmentation des sécrétions dans les voies respiratoires supérieures a parfois été un effet secondaire incommodant du traitement par le clonazépam, surtout chez les jeunes enfants présentant un déficit mental, qui ont habituellement de la difficulté à évacuer leurs sécrétions. Il faut donc s'assurer de maintenir les voies aériennes dégagées.

Chutes et fractures

Des cas de chute et de fracture attribuables à des réactions indésirables telles que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez des personnes sous benzodiazépines. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

Ptyalisme

TEVA-CLONAZEPAM peut faire augmenter le flux salivaire. Il faut donc tenir compte de cette éventualité avant d'administrer le médicament à des patients qui maîtrisent difficilement leurs sécrétions. Compte tenu de ce risque et de la possibilité d'une dépression respiratoire, la prudence s'impose lorsque TEVA-CLONAZEPAM est administré à un patient atteint d'une maladie respiratoire chronique.

Carcinogénèse

Voir la section TOXICOLOGIE.

Populations particulières

Femmes enceintes

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

Des rapports montrent 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 générale est d'environ 2 %. Chez les enfants de mères épileptiques traitées, cette fréquence peut être doublée ou triplée et concerne surtout des anomalies particulières, dont des malformations

cardiaques et des fentes labiopalatines. Toutefois, la grande majorité des mères recevant des anticonvulsivants donnent 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 évoquent toutefois la possibilité qu'un tel lien puisse être établi avec d'autres anticonvulsivants, y compris la triméthadione et la paraméthadione. Il est cependant possible que d'autres facteurs, telles une prédisposition génétique ou l'épilepsie proprement dite, contribuent à la fréquence accrue de malformations congénitales ou en soient principalement responsables.

Il faut tenir compte de ce qui précède, et le clonazépam ne doit être administré aux femmes en âge de procréer que si les bienfaits thérapeutiques escomptés pour la mère l'emportent sur les risques auxquels le fœtus est exposé. 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 dont le traitement vise à prévenir des crises majeures, sous peine de déclencher un état de mal épileptique et une hypoxie pouvant mettre en danger tant la mère que le fœtus. En ce qui concerne les médicaments administrés pour prévenir les crises d'épilepsie mineures, on doit, dans chaque cas, peser le risque que comporte l'interruption du traitement avant ou pendant la grossesse contre le risque de malformations congénitales, 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

Afin que l'on puisse recueillir des renseignements sur les effets de l'exposition au clonazépam *in utero*, il est conseillé aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes prenant du clonazépam de s'inscrire au registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry [NAAED]*). Pour s'y inscrire, les patientes doivent elles-mêmes composer le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. On peut trouver des renseignements sur ce registre au <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Femmes qui allaitent

Même si seulement une faible quantité de l'ingrédient actif de TEVA-CLONAZEPAM passe dans le lait maternel, on recommande aux femmes qui prennent du clonazépam de ne pas allaiter.

Enfants (< 5 ans)

Étant donné que les effets néfastes possibles sur le développement physique ou mental de l'enfant peuvent se manifester seulement au bout de plusieurs années, il est important de soupeser les risques et les avantages associés à l'administration prolongée de TEVA-CLONAZEPAM 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 TEVA-CLONAZEPAM 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 ou affaiblies qui prennent des benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées).

L'utilisation prolongée de TEVA-CLONAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées ou affaiblies, car celles-ci peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Le risque de troubles cognitifs, d'état confusionnel (delirium), de chutes, de fractures, d'hospitalisation et d'accident de la circulation est plus élevé chez ces patients. Une surveillance plus étroite est recommandée dans cette population.

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 TEVA-CLONAZEPAM.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables le plus fréquemment causés par le clonazépam sont liés à la dépression du SNC. L'expérience acquise à ce jour démontre que la somnolence survient chez approximativement 50 % des patients et l'ataxie, chez environ 30 % des patients. Dans certains cas, ces effets peuvent diminuer avec le temps. Des troubles du comportement ont été observés chez environ 25 % des patients.

La somnolence, le ralentissement des réactions, l'hypotonie musculaire, la faiblesse musculaire, les étourdissements et l'ataxie sont des effets relativement fréquents. Toutefois, de manière générale, ils sont passagers et disparaissent de façon spontanée avec la poursuite du traitement ou

une réduction de la dose. On peut les prévenir partiellement en augmentant lentement la dose au début du traitement.

Effets indésirables graves et importants

Des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines. Ce 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 associés à la prise de 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 de 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).

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

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

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

Appareil locomoteur : Douleur, notamment la lombalgie.

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

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 attribuables à des réactions indésirables telles que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez les personnes sous benzodiazépines. Le risque augmente chez celles qui

prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

Dépendance et sevrage : Des cas de dépendance physique et de sevrage apparaissant à la suite de l'interruption du traitement ont été observés avec les benzodiazépines telles que TEVA-CLONAZEPAM. Des symptômes graves ou menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépendance, abus et mésusage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

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

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.

Organisme entier : Fièvre, détérioration générale, langue saburrale.

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 lien avec le médicament n'a pas été établi.

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

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

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. On a observé des modifications minimales de l'ÉEG, soit une amplitude faible de l'activité rapide. 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.

Systèmes sanguin et lymphatique : Anémie, leucopénie (numération leucocytaire < 4000/mm³), réduction de la numération plaquettaire (thrombopénie), éosinophilie et lymphadénopathie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

L'utilisation concomitante de TEVA-CLONAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort.

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

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes.)

Aperçu

Bien que l'ajout de plusieurs anticonvulsivants à TEVA-CLONAZEPAM (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 un 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 le clonazépam. Lorsque TEVA-CLONAZEPAM 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 à la biotransformation 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.

Le clonazépam 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 le clonazépam, 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 du clonazépam 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 personnes épileptiques qui prennent TEVA-CLONAZEPAM 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 TEVA-CLONAZEPAM est administré en concomitance avec toute substance ayant un effet dépresseur 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 dépresseurs du SNC; SURDOSAGE).

Opiïdes

En raison de ses effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris le clonazépam, 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 dépresseur sur le SNC et leur recommander d'éviter de consommer de l'alcool pendant l'administration du clonazépam.

Interactions médicament-aliments

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie. Le jus de pamplemousse réduit l'activité de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P-450, lequel intervient dans le métabolisme du clonazépam, et pourrait ainsi faire augmenter les concentrations plasmatiques du médicament.

Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur le style de vie

L'utilisation concomitante de TEVA-CLONAZEPAM et d'alcool et/ou de médicaments exerçant un effet dépressif sur le SNC doit être évitée, car elle entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques de TEVA-CLONAZEPAM, notamment une sédation grave ainsi qu'une dépression cardiovasculaire et/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 TEVA-CLONAZEPAM (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 les effets dépressifs. Il faut tenir compte de cette possibilité lorsqu'on ajoute TEVA-CLONAZEPAM à un traitement anticonvulsif existant.
- TEVA-CLONAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période possible.
- L'arrêt brusque du traitement par TEVA-CLONAZEPAM ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (*voir* l'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance). ^[1] Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin en réduisant la posologie graduellement et sous étroite surveillance du patient. Toute interruption brusque doit être évitée.
- La diminution graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.
- Les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles aux benzodiazépines (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures).
- L'utilisation prolongée de TEVA-CLONAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance plus étroite est recommandée dans cette population.

Posologie recommandée et ajustement 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. Il faut faire preuve 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 TEVA-CLONAZEPAM 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 grave 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 connaître les mesures à prendre en cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Symptômes

Les benzodiazépines entraînent souvent de la somnolence, une ataxie, une dysarthrie et du nystagmus. Une surdose de clonazépam met rarement la vie en danger si le médicament a été pris seul, mais peut entraîner une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma, lorsqu'il se produit, 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 déprimeurs des benzodiazépines sur la respiration sont plus graves chez les patients atteints d'une maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool.

Traitement

Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut envisager la possibilité que plusieurs médicaments différents aient été ingérés. Il faut 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 généralement pas 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, il faut 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 par une benzodiazépine :

- Le flumazénil ne devrait être administré que sous surveillance étroite. Étant donné que la demi-vie (environ 1 heure) et la durée d'action de cet agent sont courtes et que l'administration de doses répétées pourrait être nécessaire, les patients qui reçoivent du 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 et/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 présentent des signes de surdosage grave d'antidépresseurs cycliques.

Mises en garde

Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs benzodiazépiniques, 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 obtenir de plus amples renseignements sur l'emploi approprié de ce médicament.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

TEVA-CLONAZEPAM (clonazépam) possède les propriétés pharmacologiques caractéristiques des benzodiazépines. Le clonazépam a des propriétés sédatives, hypnotiques et anticonvulsivantes. C'est un anticonvulsivant qui est utile dans le traitement des crises motrices mineures (crises myocloniques) et 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 rapidement et presque entièrement absorbé lorsqu'il est administré par voie orale sous forme de comprimés. 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 unique 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 respectivement de 5 et de 7. 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, particulièrement 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 en position 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 n'ont pas été 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés de clonazépam doivent être conservés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant bien fermé, à l'abri de la lumière.

Ce médicament doit être gardé hors de la vue et de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TEVA-CLONAZEPAM (clonazépam) sont offerts dans les teneurs suivantes :

0,5 mg : Comprimés ronds et plats à bords biseautés de couleur orange, rainurés, portant d'un côté un **N** modifié gravé au-dessus d'un autre **N** et séparé d'un trait de coupure en creux, et de l'autre, l'inscription **0.5**.

2,0 mg : Comprimés ronds et plats à bords biseautés, de couleur blanche, rainurés, portant d'un côté un **N** modifié gravé au-dessus d'un autre **N** et séparé d'un trait de coupure en creux, et de l'autre, l'inscription **2**.

Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

Ils contiennent les ingrédients non médicinaux suivants :

Comprimés à 0,5 mg : AD& C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Comprimés à 2 mg : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

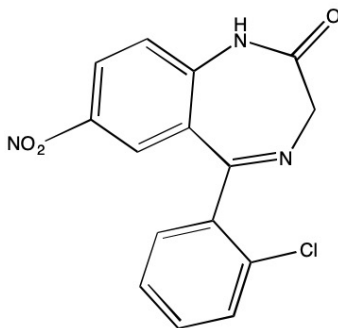
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE :

Dénomination commune : Clonazépan

Dénomination systématique : 5-(2-Chlorophényl)-1,3-dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₀ClN₃O₃

Masse moléculaire : 315,72 g/mol

Description : Le clonazépan est une poudre de couleur jaune pâle légèrement odorante. Son point de fusion est d'environ 239 °C. Il est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'acétone et le chloroforme, et légèrement soluble dans l'alcool et l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ [études à dose unique]

On a procédé à une étude croisée comparative de la biodisponibilité d'une dose unique du produit évalué — 4 comprimés Teva-Clonazepam dosés à 0,5 mg — et du produit de référence — 4 comprimés Rivotril® dosés à 0,5 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) — chez 12 adultes volontaires à jeun et en bonne santé. L'analyse statistique présentée dans le tableau ci-dessous porte sur 12 sujets.

Clonazépam (4 × 0,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	394,1 399,9 (15,7)	388,9 394,3 (16,9)	101,3	97,6 – 105,2
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	320,8 325,3 (17,1)	318,5 323,5 (18,2)	100,7	97,7 – 103,9
ASC _i (ng•h/mL)	436,5 441,2 (14,7)	434,9 439,4 (14,5)	100,4	97,2 – 103,7
C _{max} (ng/mL)	9,3 9,4 (17,8)	9,8 9,9 (19,9)	95,0	89,4 – 100,9
t _{max} ³ (h)	2,9 (1,5)	2,0 (0,8)		
t _{1/2} ³ (h)	37,3 (7,4)	37,8 (6,6)		

¹ Les comprimés Teva-Clonazepam à 0,5 mg sont fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd.

² Les comprimés Rivotril® à 0,5 mg de Hoffmann-La Roche Limitée (Canada) ont été achetés au Canada.

³ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

On a procédé à une étude croisée comparative de la biodisponibilité d'une dose unique du produit évalué — 1 comprimé Teva-Clonazepam dosé à 2 mg — et du produit de référence — 1 comprimé Rivotril® dosé à 2 mg (Hoffmann-La Roche Limitée, Canada) – chez 16 adultes volontaires à jeun et en bonne santé. Il s'agissait d'une étude croisée comprenant deux séquences de deux traitements administrés en deux périodes. L'analyse statistique présentée dans le tableau ci-dessous porte sur 16 sujets.

Clonazépam (1 × 2 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit évalué ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	391,0 396,8 (18,9)	389,1 394,3 (16,8)	100,5	96,8 - 104,3
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	299,7 304,0 (18,7)	299,8 303,5 (16,2)	100,0	96,0 - 104,1
ASC _I (ng•h/mL)	423,8 431,3 (20,6)	422,8 429,0 (17,5)	101,7	98,3 – 105,4
C _{max} (ng/mL)	8,9 9,1 (20,3)	8,8 8,9 (17,9)	101,1	95,8 - 106,8
t _{max} ³ (h)	3,5 (34,2)	3,1 (51,7)		
t _{1/2} ³ (h)	38,7 (17,7)	38,7 (20,8)		

¹ Les comprimés Teva-Clonazepam à 2 mg sont fabriqués par Teva Pharmaceutical Industries Ltd..

² Les comprimés Rivotril® à 2 mg de Hoffmann-La Roche Limitée (Canada) ont été achetés au Canada

³ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le profil pharmacologique du clonazépam est identique à celui d'autres benzodiazépines à action

sédative 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 donne un aperçu de la puissance relative du clonazépam et d'autres anticonvulsivants dans le cadre de diverses expériences menées sur des animaux.

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 thiosemi-carbazide	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	—	7800	7300	8,7

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

Chez le chien, le clonazépam administré à des doses de 1 à 4 mg/kg par voie 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 une voie métabolique importante. 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 valeurs de la 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 leur nourriture 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 ou 30 mg/kg/jour de clonazépam pendant 12 mois. Les animaux recevant la dose modérée ou 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 modérée ou 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 : Le clonazépam n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité de 2 ans. 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.

Altération de la fertilité : 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.

Téatogenèse : 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 clonazépam allant respectivement jusqu'à 20 et 40 mg/kg/jour.

Plusieurs études menées sur des lapins ayant reçu des doses de clonazépam allant jusqu'à 20 mg/kg/jour ont révélé 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, Haefely W, Jalfre M, 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 and London 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.
7. Carson MJ et al. Treatment of minor motor seizures with clonazepam. *Develop Med Child Neurol* 1975; 17: 306–10.
8. Dreifus FE, et al. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1975;25:255-8.
9. Fazio C, et al. Treatment of epileptic seizures with clonazepam. *Arch Neurol* 1975; 32: 304–7.
10. Gastaut H. Propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle le Ro 5-4023. *Vie Med* 1970;51:5175-88.
11. Hanson RA, et al. A new anticonvulsant in the management of minor motor seizures. *Develop Med Child Neurol* 1972; 14: 3–14.
12. Hollister LE et al. Dose-ranging studies of clonazepam in man. *Psychopharmacology Communications* 1975; 1: 89–92.
13. Hooshmand H. Intractable seizures; treatment with a new benzodiazepine anticonvulsant. *Arch Neurol* 1972;27:205-8.

14. 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.
15. Negrin P, et al. Antiepileptic properties of Ro 5-4023 by mouth. Report of 40 cases. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31:528-34.
16. Rose SW, et al. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizures. *Neurology* 1974;24:386-90.
17. 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.
18. 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.
19. Monographie de Rivotril® (clonazépan), Hoffmann-LaRoche Limitée, Vaudreuil, Québec, 2 juin 2021. Numéro de contrôle de la présentation : 245341
20. Étude de biodisponibilité bilatérale à dose unique portant sur des comprimés de clonazépan à 0,5 mg administrés à des volontaires sains de sexe masculin. Terminée en novembre 1992.
21. Étude de biodisponibilité à deux facteurs, portant sur l'administration d'une dose unique de comprimés de clonazépan à 2 mg à des volontaires sains, non fumeurs et de sexe masculin, qui étaient à jeun lors du traitement. Étude terminée en août 1996.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

TEVA-CLONAZEPAM Comprimés de clonazépam

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-CLONAZEPAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire ce qui suit avant de prendre votre médicament. Ne jetez pas ce dépliant tant que vous n'avez pas terminé votre médicament, car vous pourriez avoir besoin de le lire de nouveau. Si vous aidez une autre personne à prendre TEVA-CLONAZEPAM, lisez ce dépliant avant de lui donner le premier comprimé.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-CLONAZEPAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-CLONAZEPAM sert à traiter certains types de crises convulsives.

Si vous avez 65 ans ou plus, discutez avec votre médecin avant de commencer un traitement par TEVA-CLONAZEPAM, car il se pourrait que cet agent ne soit pas efficace dans votre cas, et que vous soyez plus sensible à ses effets secondaires.

Les effets de ce médicament :

TEVA-CLONAZEPAM contient un ingrédient actif, le clonazépam, qui appartient à une classe de médicaments appelés benzodiazépines. TEVA-CLONAZEPAM a des propriétés anticonvulsivantes qui aident à maîtriser les crises.

Les circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament :

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines (p. ex., diazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam ou flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l'ingrédient médicinal (le clonazépam).
- Si vous êtes allergique à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir « **Les ingrédients non médicinaux sont :** »).

- 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.

L'ingrédient médicinal est :

Le clonazépam.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à 0,5 mg : AD& C jaune n° 6, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Comprimés à 2 mg : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, glycérine, lactose monohydraté, polysorbate, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-CLONAZEPAM est offert dans les teneurs suivantes :
0,5 mg : Comprimés ronds et plats à bords biseautés de couleur orange, rainurés, portant d'un côté un N modifié gravé au-dessus d'un autre N et séparé d'un trait de coupure en creux, et de l'autre, l'inscription **0.5**.

2 mg : Comprimés ronds et plats à bords biseautés de couleur orange, rainurés, portant d'un côté un N modifié gravé au-dessus d'un autre N et séparé d'un trait de coupure en creux, et de l'autre, l'inscription **2**.

Offerts en flacons de 100 et 500 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage : Même pris conformément aux directives que vous avez reçues, TEVA-CLONAZEPAM comporte un risque d'abus, de mésusage, d'accoutumance, de dépendance physique et de sevrage. L'abus ou le mésusage de TEVA-CLONAZEPAM peuvent entraîner un surdosage ou le décès, en particulier si ce médicament est pris en concomitance avec :

- des opioïdes
- de l'alcool ou
- des drogues illicites

Votre médecin doit :

- **vous parler des risques du traitement par TEVA-CLONAZEPAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques);**

- évaluer votre risque de comportements problématiques avant de vous prescrire TEVA-CLONAZEPAM;
- surveiller les signes et symptômes de mésusage ou d'abus pendant que vous prenez TEVA-CLONAZEPAM. Si vous ressentez un besoin irrésistible de prendre TEVA-CLONAZEPAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme il vous a été prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez TEVA-CLONAZEPAM dans un lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage : Vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels si vous cessez de prendre TEVA-CLONAZEPAM brusquement, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou encore si vous remplacez ce médicament par un autre (voir la section « Sevrage » ci-dessous).

- Consultez toujours votre médecin avant d'arrêter de prendre TEVA-CLONAZEPAM, d'en réduire la dose ou de le remplacer par un autre médicament.

Prise de TEVA-CLONAZEPAM avec des opioïdes :
Prendre TEVA-CLONAZEPAM avec des opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde;
- une diminution de l'état de conscience;
- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

Sevrage

- Vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage légers ou graves, voire potentiellement mortels, si vous cessez de prendre TEVA-CLONAZEPAM brusquement, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou encore si vous remplacez ce médicament par un autre. Certains symptômes de sevrage peuvent persister plusieurs mois après l'interruption de la prise de TEVA-CLONAZEPAM.
- Le risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez TEVA-CLONAZEPAM pendant une période prolongée ou en doses élevées, mais de tels symptômes peuvent quand même survenir si vous prenez TEVA-CLONAZEPAM comme il vous a été prescrit, si vous le prenez pendant une courte période ou lors d'une réduction lente de la posologie.
- Les symptômes de sevrage ressemblent souvent au trouble pour lequel vous suivez ce traitement. Par conséquent, une fois le traitement interrompu, il pourrait être difficile de savoir si vous présentez des symptômes de sevrage ou si vous avez une rechute (retour de votre affection initiale).

- Si vous éprouvez des symptômes de sevrage quelconques à la suite d'une modification ou de l'arrêt de votre traitement, informez-en votre médecin **immédiatement**.
- Les symptômes de sevrage graves comprennent :
 - la catatonie (sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir)
 - un état de confusion grave, des frissons, des battements de cœur irréguliers et une transpiration excessive (delirium tremens)
 - l'humeur dépressive
 - la dissociation (sentiment d'être déconnecté de la réalité)
 - des hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas)
 - la manie (hyperactivité du comportement et des pensées)
 - la psychose (croyance en des choses irréelles)
 - des convulsions (crises épileptiques), parfois ininterrompues
 - des pensées ou des actions suicidaires et le suicide
- Pour d'autres symptômes de sevrage, voir le tableau **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE** (ci-dessous).
- Pour réduire le risque de symptômes de sevrage :
 - communiquez toujours avec votre médecin avant d'interrompre votre traitement, de réduire la dose de TEVA-CLONAZEPAM ou de changer de médicament;
 - suivez toujours les directives de votre médecin, afin de réduire votre dose de manière prudente et sûre;
 - si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié votre traitement ou cessé de le prendre, informez-en votre médecin **sur-le-champ**.

TEVA-CLONAZEPAM et opioïdes : La prise de TEVA-CLONAZEPAM avec des opioïdes peut causer une somnolence profonde ainsi que des problèmes respiratoires.

- Mentionnez à votre médecin si :
 - vous prenez des opioïdes;
 - vous recevez une ordonnance d'opioïdes après avoir commencé à prendre TEVA-CLONAZEPAM.
- TEVA-CLONAZEPAM peut amoindrir les facultés dans des situations qui requièrent de la vigilance. **ABSTENEZ-VOUS de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer des tâches qui exigent une attention particulière, jusqu'à ce que vous sachiez dans quelle mesure la prise concomitante d'opioïdes et de TEVA-CLONAZEPAM vous affecte.** Cet effet de TEVA-CLONAZEPAM peut être plus intense si vous consommez des boissons alcoolisées. Vos réactions pourraient également changer si vous augmentez la dose ou prenez votre médicament à des moments différents.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines telles que TEVA-CLONAZEPAM peuvent causer de la somnolence, des

étourdissements et des troubles de l'équilibre. Ces effets augmentent le risque de chutes, ce qui peut entraîner des fractures et d'autres blessures, en particulier si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée ou
- vous avez un problème de santé qui vous rend faible ou vous fragilise.
- Il est déconseillé d'utiliser une benzodiazépine comme TEVA-CLONAZEPAM comme traitement principal d'une affection psychotique.
- Une perte de la mémoire peut survenir pendant un traitement par TEVA-CLONAZEPAM à des doses thérapeutiques.
- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pourriez le devenir, à moins d'avis contraire du médecin. Communiquez avec votre médecin si vous pensez être enceinte ou avez l'intention de le devenir. Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, parlez à votre médecin de l'inscription 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. Par ailleurs, des renseignements sur le registre (en anglais) se retrouvent sur le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- TEVA-CLONAZEPAM 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 le clonazépam ont pensé à se faire du mal ou à s'enlever la vie. S'il vous arrive d'avoir de telles pensées, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre TEVA-CLONAZEPAM dans les cas suivants :

- Vous avez une maladie des poumons, du foie ou du rein.
- Vous faites du glaucome.
- Vous prenez ou prévoyez prendre TOUT autre médicament (y compris des produits à base de plantes médicinales, des médicaments en vente libre et des médicaments qui n'ont pas été prescrits par votre médecin).
- Vous consommez régulièrement de l'alcool ou vous faites un usage récréatif de drogues.
- Vous souffrez d'une forme d'incoordination des mouvements appelée ataxie spinale ou cérébelleuse.
- Vous avez des antécédents de dépression et/ou de tentatives de suicide.
- Vous avez une intolérance au galactose, un problème héréditaire rare.

- Vous avez déjà eu un problème :
- d'usage de substances, y compris de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites;
- d'alcool
- Vous avez déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance)

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Interactions médicamenteuses importantes

La prise de TEVA-CLONAZEPAM et d'opioïdes peut causer :

- **une somnolence profonde;**
- **des problèmes respiratoires;**
- **un coma;**
- **la mort.**

Si vous prenez d'autres médicaments, il faut en informer votre médecin, et ce, même s'il s'agit de produits que vous avez achetés sans ordonnance à la pharmacie, au supermarché ou dans un magasin de produits diététiques.

Certains médicaments peuvent interagir avec TEVA-CLONAZEPAM, dont les suivants :

- 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.

TEVA-CLONAZEPAM peut avoir un effet sur ces médicaments, et ces produits peuvent modifier l'efficacité de TEVA-CLONAZEPAM. 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 que vous prenez l'un de ces médicaments, dites-le-lui avant de commencer à prendre TEVA-CLONAZEPAM.

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

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Prenez toujours vos comprimés exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction de la nature de votre 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. Il vous prescrira d'abord une dose peu élevée, puis l'augmentera graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet recherché.

	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

La dose quotidienne totale doit être prise conformément aux directives de votre 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. Il diminuera progressivement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours ses instructions, afin de réduire votre dose de manière prudente et sûre et d'éviter la survenue de symptômes de sevrage.

Surdosage

Si vous croyez qu'une personne sous vos soins ou vous-même avez pris une trop grande quantité de TEVA-CLONAZEPAM, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, avec le service des urgences d'un hôpital ou encore avec le centre antipoison de votre région, même en l'absence de tout symptôme.

Dose oubliée

Prenez la dose de TEVA-CLONAZEPAM omise aussitôt que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, s'il est presque l'heure de la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée – attendez et prenez la prochaine dose à l'heure

habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser.

MESURES À PRENDRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, TEVA-CLONAZEPAM peut entraîner certains effets secondaires. Dans la plupart des cas, ces effets secondaires sont légers et passagers, et 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. Si vous ne vous sentez pas bien pendant votre traitement par TEVA-CLONAZEPAM, consultez sans délai votre médecin ou votre pharmacien.

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 moins fréquents :

- On observe parfois une augmentation des sécrétions dans les poumons. Il faut donc surveiller les enfants de près en raison du risque de difficultés respiratoires et/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 fractures

Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement :

- L'emploi prolongé de TEVA-CLONAZEPAM 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 dans les extrémités, hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles), hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une
	Dans les cas	Dans tous	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
		graves seulement	les cas	assistance médicale
Rares	Problème de comportement inhabituel (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaine; instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité; hallucinations (voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles) ou délire; perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé.		√	
	Réactions allergiques (rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons, enflure des lèvres, du visage, 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. Symptômes possibles : gain ou perte de poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales), baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Peu fréquents	Pensées ou actes suicidaires : pensées, plans et actions visant à se faire du mal ou à se tuer.			√
Fréquence inconnue	Surdosage : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte de l'équilibre et de la coordination, roulement incontrôlé des yeux et hypotension.			√
	Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			
	Sevrage : Les symptômes graves comprennent : Catatonie : sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir Delirium tremens : confusion grave, frissons, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive Humeur dépressive; Dissociation : sentiment d'être déconnecté de la réalité Hallucinations : perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas Manie : hyperactivité du comportement et des pensées Psychose : croyance			

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

<p>en des choses irréelles</p> <p>Convulsions : (crises d'épilepsie – parfois ininterrompues) : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> <p>Les autres symptômes comprennent : crampes d'estomac; troubles de mémoire ou difficulté à se concentrer; diarrhée; sensation d'inconfort ou d'agitation; anxiété grave ou attaques de panique; céphalées; hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleurs ou raideurs musculaires; sensation de brûlure ou de fourmillement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>			√	
--	--	--	---	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-CLONAZEPAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CLONAZEPAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada

Dernière révision : 7 décembre 2021

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Les comprimés de clonazépam doivent être conservés à une température se situant entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant bien fermé, à l'abri de la lumière.