

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **RIVOTRIL<sup>MD</sup>**

Clonazépam

comprimés à 0,5 mg et à 2 mg pour voie orale

Norme du fabricant

Anticonvulsivant

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Allemagne

Date d'approbation initiale :  
31 décembre 1977  
Date de révision :  
28 avril 2022

Importé et distribué par  
Xedition Pharmaceuticals Inc.  
2000 Argentia Rd,  
Mississauga, Ontario L5N 1W1

Numéro de contrôle de la présentation : 256297

*RIVOTRIL<sup>MD</sup> est une marque de commerce enregistrée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.  
©Droit d'auteur 1976-2001, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH*

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré Mises en garde et précautions importantes	10/2020
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	10/2020
7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes	10/2020
7 Mises en garde et précautions, Dépendance/tolérance	10/2020
7 Mises en garde et précautions, Neurologique, Chutes et fractures	10/2020
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Gériatrie	10/2020

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants (< 18 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées (>65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.3 Administration .....	7
4.4 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes .....	15

7.1.2	Allaitement.....	16
7.1.3	Enfants .....	16
7.1.4	Personnes âgées .....	17
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>17</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	17
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	18
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	18
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	18
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	18
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>20</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	21
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	23
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>25</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE .....</b>		<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>27</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>28</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>30</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

RIVOTRIL (clonazépam) est indiqué dans les cas suivants :

- seul ou comme appoint, dans le traitement des crises myocloniques et akinésiques et du syndrome de Lennox-Gastaut (petit mal variant).
- chez les patients présentant des absences (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 trois premiers mois du traitement par RIVOTRIL. Un ajustement de la posologie peut rétablir l'efficacité.

RIVOTRIL (clonazépam) est une benzodiazépine disponible dans la liste « ciblée » de la loi réglementant certaines drogues et autres substances de Santé Canada (LRCDAS IV).

#### **1.1 Enfants (< 18 ans)**

Voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Enfants, 7.1.3 Enfants et 10.3 Pharmacocinétique, populations spéciales, Enfants.

#### **1.2 Personnes âgées (>65 ans)**

Les données probantes issues des études cliniques et l'expérience suggèrent que l'utilisation dans la population gériatrique est associée à une variabilité en termes d'innocuité et d'efficacité. Voir 7.1.4 Personnes âgées et 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Personnes âgées.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- RIVOTRIL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité aux autres benzodiazépines, à ce produit, à tout ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.
- RIVOTRIL est contre-indiqué chez les patients avec
  - 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

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Toxicomanie, abus et mésusage**

L'utilisation de benzodiazépines, dont RIVOTRIL, peut mener à un abus, à un mésusage, à une toxicomanie, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, surtout quand les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles qu'opioïdes, alcool ou drogues illicites.

- Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire RIVOTRIL.
- Une surveillance régulière s'impose chez tous les patients pour la détection de ces comportements ou troubles.
- RIVOTRIL doit être conservé en lieu sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

##### **Sevrage**

Les benzodiazépines, comme RIVOTRIL, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Il ne faut pas arrêter soudainement le traitement par RIVOTRIL ou en réduire rapidement la dose.
- Pour arrêter le traitement par RIVOTRIL, il faut en réduire progressivement la posologie sous surveillance étroite.

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance)

##### **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 ou la mort (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options thérapeutiques possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Suivre les patients pour détecter des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

RIVOTRIL (clonazépam) doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace et pour la durée la plus courte possible.

**Posologie individuelle :** La posologie de RIVOTRIL est essentiellement individuelle et dépend avant tout de l'âge du patient.

- La posologie de RIVOTRIL (clonazépam) doit être adaptée à chaque cas en fonction de la réponse clinique et de la tolérance de chaque patient.

- **Interactions médicamenteuses** : Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, pour ce qui concerne les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec RIVOTRIL,
  - Éviter l'utilisation concomitantes d'opioïdes et de RIVOTRIL. Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».
  - L'utilisation concomitante de RIVOTRIL avec d'autres anticonvulsivants peut accroître les effets secondaires déprimeurs. La posologie de chaque médicament peut nécessiter une adaptation.
- **Personnes âgées** : Les patients âgés peuvent être particulièrement plus sensibles aux benzodiazépines. Voir 7.1.4 Personnes âgées.
  - Commencer avec la posologie la plus faible possible et surveiller étroitement les patients.
  - Éviter l'usage de RIVOTRIL à long terme.
  - Une surveillance renforcée est recommandée.
- **Insuffisance hépatique/rénale** : RIVOTRIL est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Les patients ayant une insuffisance légère à modérée doivent recevoir la plus faible dose possible. Faire preuve de prudence en cas d'insuffisance rénale. Voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Populations particulières.

**Perte possible de l'efficacité au fil du temps** : Dans certaines études, jusqu'à près du tiers des patients ont connu une perte de l'activité anticonvulsivante, souvent au cours des trois premiers mois d'administration de RIVOTRIL. Dans certains cas, une adaptation de la dose permet de rétablir l'efficacité de RIVOTRIL.

**Réduire la dose ou arrêter graduellement le traitement** : Un arrêt brusque du traitement par RIVOTRIL ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Sevrage; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

- Un arrêt brusque du traitement doit être évité, même si celui-ci a été de courte durée; on doit réduire graduellement la posologie si on veut cesser le traitement, tout en surveillant étroitement le patient.
- La réduction graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisager de différer la réduction graduelle de la posologie ou de ramener la dose de benzodiazépine à ce qu'elle était avant d'entreprendre la réduction graduelle.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### 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.

**Enfants (< 10 ans ou < 30 kg) :**

Afin d'atténuer la somnolence, la posologie initiale recommandée pour les nourrissons 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. Voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières, Enfants.

**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.

**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 patients insuffisants rénaux. Voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques.

**Insuffisance hépatique :** les patients présentant une atteinte hépatique sévère ne doivent pas prendre de clonazépam (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). En présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée, il faut donner la dose la plus faible possible. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique.

### 4.3 Administration

Pour une utilisation par voie orale. Les comprimés doivent être pris avec de l'eau et avalés entiers, sans mâcher.

### 4.4 Dose oubliée

Une dose oubliée doit être prise dès que possible, lorsqu'elle est remarquée. Mais, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, la dose oubliée doit être sautée et le programme de dosage régulier doit être suivi.

## 5 SURDOSAGE

**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 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption). Les effets déprimeurs des benzodiazépines sur la respiration sont plus graves chez les patients atteints de maladies respiratoires.

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

**Traitement** : Lors de la prise en charge du surdosage, considérer la possibilité que plusieurs médicaments différents soient impliqués.

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 cardio-respiratoires 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 où 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 dialyse après un surdosage par clonazépam est sans valeur.

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 doit 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** : Le flumazénil, 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

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

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 comprimés.

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

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » ».

### 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 (clonazépam). 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.

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. (voir également 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance, Sevrage).

- **Utilisation concomitante d'opioïdes**

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

Des études d'observation ont révélé que l'usage concomitant d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement à l'usage 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 benzodiazépines.

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, 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 5 SURDOSAGE).

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.

Les patients doivent être avisés de s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines lourdes pendant l'usage concomitant de RIVOTRIL et d'opioïdes.

- **Utilisation concomitante d'alcool/déprimeurs du SNC**

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool et/ou de déprimeurs du SNC doit être évitée. Un tel usage concomitant peut augmenter les effets cliniques de RIVOTRIL, incluant possiblement une sédation sévère pouvant aboutir à un coma ou au décès, ainsi qu'à une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinentes (voir 9.4 Interactions médicament-médicament interactions médicament-médicament de nature pharmacocinétique et 5 SURDOSAGE).

RIVOTRIL ne doit être utilisé qu'avec des précautions particulières en cas d'intoxication aiguë par de l'alcool ou des drogues.

Les patients doivent être avisés de ne pas faire un usage concomitant d'alcool ou d'autres

médicaments dépresseurs du SNC.

### **Cancérogénèse et mutagenèse**

Voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénèse.

### **Dépendance/tolérance**

L'emploi des benzodiazépines, comme RIVOTRIL, peut engendrer un abus, un mésusage, une dépendance psychologique et physique (y compris la tolérance) ainsi que des réactions de sevrage. Un abus ou un mésusage peut entraîner un surdosage ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, à l'alcool ou à des drogues illicites.

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

- Il faut discuter avec le patient des risques liés au traitement par RIVOTRIL et des autres options thérapeutiques (y compris les options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire RIVOTRIL, évaluer avec soin le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de son état de santé, de ses antécédents d'abus d'alcool et de drogues, et de son emploi concomitant de médicaments. Chez les personnes sujettes à un trouble lié à l'usage de substances, RIVOTRIL ne doit être administré que s'il est jugé nécessaire sur le plan médical, avec la plus grande prudence et sous surveillance étroite.
- RIVOTRIL doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible possible pour la plus courte période possible.
- Il faut également surveiller régulièrement tous les patients prenant des benzodiazépines afin de déceler les signes et les symptômes d'abus ou de mésusage. Si un trouble lié à l'usage de substances est soupçonné, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'orienter vers un traitement contre la toxicomanie.

#### **• Sevrage**

L'arrêt brusque d'un traitement par une benzodiazépine, y compris RIVOTRIL, ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage allant de légers à graves, qui pourraient même mettre la vie en danger. Les autres facteurs susceptibles de provoquer des réactions de sevrage sont le passage d'une benzodiazépine à longue durée d'action à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution de la concentration sanguine du médicament et l'administration d'un antagoniste. Le risque de réaction de sevrage est plus élevé avec l'administration de doses plus fortes et/ou avec un emploi prolongé, mais une telle réaction peut aussi se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament et même avec une diminution graduelle de la dose.

Certains de ces symptômes peuvent persister pendant des mois. Et comme ils s'apparentent 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 : catatonie, delirium tremens, dépression, états dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, convulsions (y compris l'état de mal épileptique) et idées et comportements suicidaires.

Les autres signes et symptômes de sevrage comprennent : crampes abdominales, troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il y a aussi possibilité d'anxiété de rebond et d'insomnie de rebond.

- Un arrêt brusque du traitement doit être évité; on doit réduire graduellement la posologie si on veut cesser le traitement, même si celui-ci a été de courte durée, tout en surveillant étroitement le patient.
- La réduction graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisager de différer la réduction graduelle de la posologie ou de ramener la dose de benzodiazépine à ce qu'elle était avant d'entreprendre la réduction graduelle.
- Informer les patients des risques associés à un arrêt brusque du traitement, à une réduction rapide de la posologie ou à un passage à un autre médicament.
- Insister sur l'importance de consulter leur professionnel de la santé pour mettre fin à leur traitement de façon sécuritaire.
- Advenant la survenue de symptômes de sevrage, le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il faut aussi mettre en garde les patients contre la consommation concomitante d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC.

### **Endocrinien/métabolisme**

- **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.

- **Intolérance au lactose**

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

### **Gastrointestinal**

- **Hypersalivation**

RIVOTRIL peut provoquer une augmentation de la production de salive. Cela doit être envisagé avant de prescrire le médicament à des patients qui ont du mal à gérer les sécrétions. Pour cette raison et la possibilité d'une dépression respiratoire, RIVOTRIL doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une maladie respiratoire chronique.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

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 2 CONTRE-INDICATIONS, 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

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

### **Neurologique**

- **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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Réactions psychiatriques et paradoxales).

Les personnes qui ont des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide doivent être surveillées de très près. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Psychiatrique, Idées et comportement suicidaires.

- **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.

- **Chutes et fractures**

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

## Psychiatrique

- **Réactions psychiatriques et paradoxales**

On sait que l'utilisation des benzodiazépines peut entraîner des réactions paradoxales telles que 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.

- **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.

### **Rénal**

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 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique; 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme et populations particulières, Insuffisance rénale).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

Voir 7.1.1, Femmes enceintes.

### **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 2 CONTRE-INDICATIONS).

L'augmentation des sécrétions au niveau des voies respiratoires supérieures a parfois été un effet secondaire incommodant 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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

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/>.

### **7.1.2 Allaitement**

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.

### **7.1.3 Enfants**

**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. Voir 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Enfants, et 10.3



Pharmacocinétique, Populations particulières, Enfants.

#### **7.1.4 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.

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

L'utilisation prolongée de RIVOTRIL doit être évitée chez les personnes âgées ou affaiblies, car elles peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Les risques de troubles cognitifs, de delirium, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents d'automobile sont plus élevés chez ces personnes. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée pour cette population.

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

## 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

## 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Cette information n'est pas disponible pour ce produit pharmaceutique.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

Classement par système et organes	Réactions indésirables
Affections cardiaques	Palpitations, insuffisance cardiaque (y compris l'arrêt cardiaque).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	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'alopecie passagère, mais leur rapport avec le médicament n'a pas été établi.
Affections du rein et des voies urinaires	On a signalé de rares cas de dysurie, de nycturie, d'incontinence urinaire, de rétention urinaire et d'énurésie.

Classement par système et organes	Réactions indésirables
Affections du système nerveux	<p>Mouvements oculaires anormaux, nystagmus, dysarthrie, vertige, insomnie, fatigue, lassitude, dysdiadococinésie, aphonie, sevrage et coma.</p> <p>On a signalé des cas isolés d'akinésie, d'hémiparésie, de trouble de l'élocution, de tremblements, de regard « vitreux », de céphalées et de mouvements choréiformes.</p> <p>Légers changements dans le tracé EEG, touchant particulièrement les ondes rapides à faible voltage.</p> <p>En présence de certaines formes d'épilepsie, une hausse de la fréquence des crises est possible durant un traitement de longue durée.</p> <p>Baisse de la concentration.</p>
Affections endocriniennes	Gynécomastie, cas isolés d'apparition prématurée réversible des caractères sexuels secondaires chez l'enfant (puberté précoce incomplète)
Affections gastro-intestinales	Sialorrhée, nausées, vomissements, anorexie, constipation, diarrhée, encoprésie, xérostomie, augmentation de l'appétit, douleur abdominale, douleur gingivale, gastrite, symptômes épigastriques et langue saburrale.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, leucopénie (numération leucocytaire < 4,000/mm <sup>3</sup> ), réduction de la numération plaquettaire (thrombopénie), éosinophilie et lymphadénopathie.
Affections hépatobiliaires	Hépatomégalie.
Affections musculosquelettiques et systémiques	Douleur, notamment la lombalgie.
Affections oculaires	Il peut se produire des troubles de la vision (diplopie) réversibles, en particulier au cours du traitement de longue durée ou à forte dose.

Classement par système et organes	Réactions indésirables
Affections psychiatriques	<p>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.</p> <p><u>Dépendance/sevrage :</u> L'apparition d'une dépendance physique et de symptômes de sevrage a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par des benzodiazépines comme RIVOTRIL. Des symptômes graves et mettant la vie en danger ont été signalés (voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Dépendance, abus et mésusage; et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).</p>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Congestion pulmonaire, hypersécrétion dans les voies respiratoires supérieures, rhinorrhée, essoufflement, dyspnée et dépression respiratoire.
Investigations	Élévations transitoires des transaminases sériques et de la phosphatase alcaline.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines, attribuables à des réactions indésirables telles que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées ou affaiblies.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain ou perte de poids, déshydratation.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, détérioration générale.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

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

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les

autres options thérapeutiques sont impossibles.

- Limiter au minimum requis la posologie et la durée du traitement
- Surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation

(Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes.)

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Bien que l'ajout de plusieurs anticonvulsivants à RIVOTRIL (clonazépam) puisse être envisagé, il ne faut pas oublier que l'utilisation de plusieurs anticonvulsivants peut augmenter les effets déprimeurs 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 hépatique 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.

## 9.3 Interactions médicament-comportement

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL 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 RIVOTRIL, notamment une sédation grave ainsi qu'une dépression cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement importante. Voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Interactions médicament-médicament de nature pharmacodynamique.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

La liste des médicaments énumérés plus loin est fondée sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

### • 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 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 7 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; et 5 SURDOSAGE).

*Opioïdes*

En raison de ses effets dépresseurs 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines). Les patients doivent être avisés de ne pas conduire s'ils prennent à la fois RIVOTRIL et des opioïdes.

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.

### **9.5 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.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 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.

### **10.2 Pharmacodynamie**

Le profil pharmacologique du clonazépam est identique à celui des autres benzodiazépines. Ses propriétés anticonvulsivantes de base sont également semblables à celles des autres diazépines.

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **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 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 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, 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 en position C-3. L'isoenzyme 3A4 du système du cytochrome P-450 du 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 et états pathologiques particuliers**

- **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.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La conservation demande une attention particulière.

Le médicament doit être gardé dans un contenant opaque et hermétiquement fermé.

Entreposer à la température ambiante (de 15 à 30 °C), dans l'emballage d'origine.

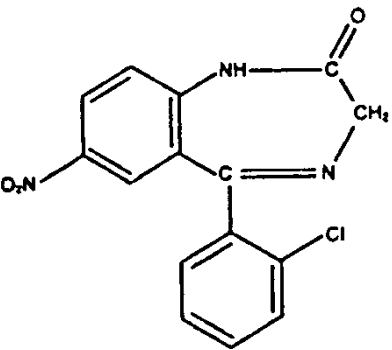
## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Clonazépam
Nom chimique :	5-(2-chlorophényl)-1, 3-dihydro-7-nitro-2H-1, 4-benzodiazépine-2-one
Formule moléculaire :	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
Poids moléculaire :	315,7
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Le clonazépam est une poudre fine inodore, de couleur blanche à jaunâtre. Le pH du clonazépam en suspension aqueuse à 1 % se situe entre 5,0 et 7,0.
Composition :	Chaque comprimé contient 0,5 ou 2,0 mg de clonazépam.

#### 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.

**Tableau : Valeurs de la dose efficace médiane (DE<sub>50</sub>) (mg/kg) par voie orale dans les tests de convulsions 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.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données de l'essai clinique à partir desquelles les indications initiales ont été autorisées ne sont pas disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicité générale :

- **Études de toxicité aiguë**

Les DL<sub>50</sub> suivantes ont été établies pour le clonazépam :

Espèce	Dose (mg/kg) et voie d'administration		
	Orale	Intrapéritonéale	Intraveineuse
Souris	> 4,000	> 800	2,85 + 0,1
Rat (adulte)	> 4,000	–	–
Rat (nouveau-né)	550 + 120	–	–
Lapin	> 2,000	–	–

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

- **Études de 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 transitoires 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.

**Cancérogénicité** : aucune étude de cancérogénicité 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.

**Génotoxicité** : 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.

### Toxicologie reproductive et du développement :

- **Altération de la fertilité**

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

- **Tératogénicité**

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 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 clonazépam allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, une faible incidence indépendante de la dose d'un type similaire de malformations (fissure palatine, paupières ouvertes à la naissance, fusion de sternèbres et malformations touchant les membres).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

 **RIVOTRIL**<sup>MD</sup>

#### Comprimés de clonazépam

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **RIVOTRIL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RIVOTRIL**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Dépendance, abus et mésusage : RIVOTRIL peut engendrer une dépendance physique, un abus ou un mésusage, même si vous le prenez comme il vous a été prescrit. Cela peut entraîner un surdosage ou la mort, surtout si RIVOTRIL est pris avec :**

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

**Votre professionnel de la santé doit :**

- vous parler des risques associés au traitement par RIVOTRIL et des autres traitements possibles (y compris des options non médicamenteuses);
- évaluer vos risques de comportements problématiques avant de vous prescrire RIVOTRIL;
- exercer une surveillance pendant votre traitement par RIVOTRIL pour déceler tout signe ou symptôme de mésusage ou d'abus. Si vous avez l'impression d'avoir un besoin maladif de RIVOTRIL ou de ne pas le prendre comme il vous a été prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Conservez RIVOTRIL dans un endroit sûr pour éviter tout vol ou mésusage.**

**Sevrage : si vous cessez abruptement de prendre RIVOTRIL, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou si vous remplacez ce médicament par un autre, vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage graves ou pouvant mettre votre vie en danger (voir la section Sevrage ci-dessous).**

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

**Prise de RIVOTRIL avec des opioïdes : prendre RIVOTRIL avec des opioïdes peut causer :**

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

### **Pour quoi RIVOTRIL est-il utilisé?**

RIVOTRIL est utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments antiépileptiques pour traiter certains types de crises convulsives.

- Crises myocloniques
- Crises akinétiques
- Crises de petit mal chez des patients ayant un syndrome de Lennox-Gastaut, un type d'épilepsie, et
- Crises de petit mal chez des patients qui ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques appelés succinimides.

Si vous avez 65 ans ou plus, discutez avec votre professionnel de la santé avant d'entreprendre un traitement par RIVOTRIL. RIVOTRIL pourrait ne pas être efficace pour vous et vous pourriez être plus sensible à ses effets secondaires.

### **Comment RIVOTRIL agit-il?**

RIVOTRIL a comme ingrédient actif le clonazépam. Le clonazépam appartient à un groupe de médicaments appelés benzodiazépines. Il peut ralentir les influx électriques dans le cerveau qui provoquent les crises convulsives.

### **Quels sont les ingrédients dans RIVOTRIL?**

L'ingrédient médicinal de RIVOTRIL est le clonazépam.

Ingrédients non médicinaux :

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

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

### **RIVOTRIL est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés à 0,5 mg et comprimés à 2,0 mg.

### **Ne prenez pas RIVOTRIL si vous ou votre enfant :**

- êtes/est allergique aux médicaments appartenant au groupe des benzodiazépines (comme le diazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam ou flurazépam).
- êtes/est allergique au clonazépam ou à tout autre ingrédient de RIVOTRIL.
- avez/a des problèmes respiratoires sévères.
- avez/a des problèmes hépatiques sévères.
- avez/a un glaucome à angle fermé (pression augmentée dans l'œil).
- souffrez/souffrez de myasthénie (faiblesse musculaire).
- souffrez/souffrez d'apnée du sommeil (pauses dans la respiration au cours du sommeil).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou que votre enfant ne prenne RIVOTRIL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous ou votre enfant :**

- avez/a un problème de poumon ou pour respirer.
- avez/a des problèmes hépatiques ou rénaux.

- consommez régulièrement ou occasionnellement de l'alcool ou utilisez des drogues à but récréatif. Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez RIVOTRIL sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- souffrez/souffrez d'une incapacité à coordonner les mouvements des muscles.
- avez/a des antécédents de dépression et/ou de tentatives de suicide.
- avez/a une intolérance au lactose ou l'une des rares maladies héréditaires suivantes :
  - Intolérance au galactose
  - Déficit total en lactase
  - Malabsorption du glucose-galactose
- avez/a eu à un moment quelconque un problème :
  - d'abus de substance, y compris avec des médicaments prescrits ou des drogues illégales, ou
  - de consommation d'alcool.
- avez/a eu des crises ou des convulsions (secousses violentes et incontrôlables du corps avec ou sans perte de connaissance).
- avez/a une porphyrie (une maladie qui affecte le système nerveux et la peau).
- avez 65 ans ou plus.

#### **Autres mises en garde que vous devez connaître**

**N'arrêtez pas votre traitement avec RIVOTRIL sans en avoir d'abord parlé avec votre professionnel de la santé. Cela pourrait se traduire par une brutale aggravation de vos crises convulsives.**

**Aggravation des crises convulsives :** Vos crises convulsives pourraient s'aggraver au cours de votre traitement avec RIVOTRIL ou un nouveau type de crise pourrait apparaître. Si vous commencez à avoir davantage de crises convulsives ou si elles s'aggravent, parlez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Sevrage :** Si vous cessez abruptement de prendre RIVOTRIL, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou si vous remplacez ce médicament par un autre, vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage, qui peuvent aller de légers à graves et même mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement par RIVOTRIL.

Le risque que vous présentiez des symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez RIVOTRIL de façon prolongée ou à des doses élevées. Cependant, ces symptômes peuvent aussi survenir si vous prenez RIVOTRIL comme il vous a été prescrit, pendant une courte période ou en réduisant la dose lentement.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent aux troubles pour lesquels vous êtes traité. À la suite de l'arrêt de votre traitement, il pourrait être difficile de savoir si vous présentez des symptômes de sevrage ou un retour (rechute) de vos symptômes initiaux.

Si vous présentez quelque symptôme de sevrage que ce soit à la suite d'une modification ou de l'arrêt de votre traitement, informez-en immédiatement votre médecin.

Les symptômes de sevrage graves comprennent :

- la sensation de ne plus pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- un état de confusion grave, des frissons, des battements de cœur irréguliers et une transpiration excessive (delirium tremens);



- la dépression;
- la sensation d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas là (hallucinations);
- une hyperactivité du comportement et des pensées (manie);
- la croyance en des choses irréelles (psychose);
- des convulsions, parfois continues;
- des pensées ou des comportements suicidaires.

Pour connaître d'autres symptômes de sevrage, voir le **tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE** (ci-après).

Pour réduire vos risques d'éprouver des symptômes de sevrage :

- consultez toujours votre médecin avant d'arrêter de prendre RIVOTRIL ou d'en réduire la dose, ou avant de changer de médicament;
- suivez toujours les directives de votre médecin sur la façon prudente et sécuritaire de réduire votre dose;
- si vous éprouvez des symptômes inhabituels après avoir arrêté ou changé votre traitement, dites-le immédiatement à votre médecin.

**Conduite et utilisation de machinerie** : RIVOTRIL peut amoindrir les facultés dans les situations qui exigent de la vigilance. Vous pouvez ressentir des étourdissements, de la somnolence et le médicament peut affecter votre coordination. Ces effets peuvent être pires si vous consommez une boisson alcoolisée, augmentez votre dose ou prenez le médicament à des intervalles différents.

**Ne conduisez pas ou n'utilisez pas** de machines pendant que vous prenez RIVOTRIL et ne faites pas d'activités qui exigent de la vigilance :

- pendant les premiers jours ou jusqu'à ce que vous sachiez comment RIVOTRIL vous affecte.
- si vous prenez également un médicament opioïde.

**Chutes et fractures** : Les benzodiazépines comme RIVOTRIL peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des troubles de l'équilibre. Ces effets augmentent le risque de chutes, qui peuvent causer des fractures et d'autres blessures liées aux chutes, surtout si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes âgé; ou
- vous avez un problème de santé qui cause de la faiblesse ou de la fragilité.

**Modifications mentales et comportementales** : Différentes modifications anormales de la pensée et du comportement peuvent survenir quand vous prenez RIVOTRIL. Certains de ces changements sont une agressivité, une irritabilité, de l'agitation, de la colère, des délires, un comportement étrange, de l'anxiété, des cauchemars, une instabilité psychomotrice, des hallucinations et un comportement inapproprié. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si des pensées ou des comportements inhabituels surviennent pendant que vous prenez RIVOTRIL.

**Automutilation ou suicide** : Si vous pensez à un moment quelconque à vous faire du mal ou à mettre fin à vos jours, communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous sans attendre à l'hôpital. Dire à un parent ou à un ami proche que vous vous sentez déprimé(e) ou que vous avez une autre maladie mentale pourrait vous aider. Demandez-leur de lire cette notice. Vous pourriez leur demander de vous dire si :

- ils pensent que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggrave, ou si
- vos changements de comportement les inquiètent

**Grossesse et allaitement :**

- Votre bébé est exposé au risque d'anomalies congénitales graves et de troubles cognitifs si vous prenez RIVOTRIL pendant votre grossesse.
- Avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte ou pensez être enceinte pendant votre traitement avec RIVOTRIL. Vous et votre professionnel de la santé devrez décider si vous continuez à prendre RIVOTRIL pendant votre grossesse.
- **Registre des grossesses :** Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez RIVOTRIL, parlez avec votre professionnel de la santé d'une 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. L'objectif de ce registre est la collecte de données sur la sécurité des médicaments antiépileptiques 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 et peut nuire à votre bébé. N'allaites pas votre enfant pendant le traitement avec RIVOTRIL. Parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre enfant pendant cette période.

**Visites de contrôle et tests :** RIVOTRIL peut entraîner des modifications dans votre sang et votre foie. Votre professionnel de la santé pourra réaliser des tests pour contrôler le nombre de vos cellules sanguines et votre foie pendant votre traitement à long terme avec RIVOTRIL.

**Amnésie :** RIVOTRIL peut provoquer un type de perte de mémoire appelé amnésie. Cela est plus susceptible de survenir avec des doses élevées de RIVOTRIL.

**Hypersécrétion :** RIVOTRIL peut provoquer une augmentation des sécrétions dans les poumons (hypersécrétion). Les enfants doivent être étroitement suivis car cela pourrait entraîner des difficultés à respirer et/ou de la toux ou des épisodes de suffocation sévères.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez ou que prend votre enfant, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec RIVOTRIL :**

**Interactions médicamenteuses graves**

**Prendre RIVOTRIL et des opioïdes peut provoquer :**

- une somnolence sévère
- des troubles respiratoires
- un coma
- le décès

**Informez votre professionnel de la santé si :**

- vous prenez des médicaments opioïdes
- on vous prescrit un opioïde après que vous avez déjà commencé à prendre RIVOTRIL

- d'autres médicaments servant à maîtriser les crises convulsives, comme la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine et le valproate;
- les myorelaxants;
- les médicaments servant à traiter la dépression comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques;
- les hypnotiques et sédatifs, comme les barbituriques, utilisés pour le traitement de l'anxiété, des problèmes de sommeil;
- les antihistaminiques utilisés pour le traitement des allergies;
- les antipsychotiques utilisés pour le traitement de problèmes de santé mentale;
- le fluconazole utilisé pour le traitement d'infections fongiques;
- **Ne consommez pas d'alcool** pendant que vous prenez RIVOTRIL
- Évitez de boire du jus de pamplemousse ou de consommer des pamplemousses pendant que vous prenez RIVOTRIL.

#### **Comment prendre RIVOTRIL :**

- Prenez RIVOTRIL exactement comment votre professionnel de la santé vous a dit de le faire. En cas de doute, communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés avec un peu d'eau. NE mâchez PAS les comprimés.

#### **Dose habituelle :**

##### **Adultes et enfants :**

Votre professionnel de la santé déterminera quelle est la dose qui vous convient ou convient à votre enfant. La dose que vous prendrez ou que votre enfant prendra et comment prendre la dose dépendront de votre/son âge, de votre/son poids, des autres affections médicales à prendre en compte et de la sévérité de vos/ses crises convulsives.

Votre professionnel de la santé vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Votre professionnel de la santé diminuera progressivement votre dose de RIVOTRIL et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la façon prudente et sécuritaire de réduire votre dose, afin d'éviter la survenue de symptômes de sevrage.

#### **Surdosage :**

Les signes d'un surdosage avec RIVOTRIL sont, notamment :

- somnolence,
- mouvements involontaires des yeux (d'un côté à l'autre, de haut en bas ou roulements des yeux),
- absence de contrôle ou de coordination des muscles,
- réflexes absents ou inférieurs à la normale,
- pression artérielle basse,
- problèmes respiratoires ou pulmonaires,

- coma.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de RIVOTRIL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez ou si votre enfant oublie une dose de RIVOTRIL, la dose omise doit être prise dès que l'oubli est constaté. Cependant, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, vous sauterez/votre enfant sautera la dose oubliée pour reprendre l'horaire posologique habituel. Ne pas prendre 2 doses à la fois.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RIVOTRIL?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez RIVOTRIL. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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 (hypersécrétion).
- Chutes et fractures.

Autres effets secondaires :

- Fièvre, nausées, vomissements, constipation, diarrhée et maux de tête
- Sécheresse de la bouche
- Augmentation ou diminution de l'appétit
- Douleurs dans l'abdomen ou le bas du dos,
- Gencives douloureuses
- Augmentation ou diminution de la libido
- Prise ou perte de poids
- Déshydratation
- Vision double
- Difficultés d'endormissement
- Tremblements
- Troubles de l'élocution

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Automutilation ou suicide</b> : pensées ou actions visant à se faire du mal ou à se tuer.		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la pression artérielle, nausées/envies de vomir, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
<b>Dépression</b> (tristesse qui ne cède pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, variations de l'appétit ou 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) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci peut s'aggraver.		✓	
<b>Modifications mentales et comportementales</b> : agressivité inhabituelle, 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		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Amnésie</b> (un type de perte de mémoire) : difficulté à se rappeler d'événements survenus récemment.		✓	
<b>Surdosage</b> : extrême somnolence, confusion, difficultés d'élocution, réflexes ralentis, respiration superficielle lente, coma, perte de l'équilibre et de la coordination, roulement des yeux incontrôlés et tension artérielle basse.			✓
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p><b>Sevrage :</b>  <b>Les symptômes sévères sont, notamment :</b>  <b>Catatonie :</b> sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir;  <b>Delirium tremens :</b> confusion grave, frissons, battements de cœur irréguliers et transpiration excessive;  <b>Dépression;</b>  <b>Dissociation :</b> sensation d'être déconnecté de la réalité;  <b>Hallucinations :</b> voir ou entendre des choses qui ne sont pas là;  <b>Manie :</b> hyperactivité du comportement et des pensées;  <b>Psychose :</b> croyance en des choses irréelles;  <b>Convulsions</b> (crises, parfois continues, qui ne s'arrêtent pas) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience;  <b>Pensées ou comportements suicidaires.</b></p> <p><b>Les autres symptômes comprennent :</b>  crampes d'estomac; troubles de la mémoire ou difficultés de concentration; diarrhée;  inquiétude ou nervosité; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête;  hypersensibilité à la lumière, au bruit et 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>		✓	
<b>Aggravation des crises</b>		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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.*

### **Entreposage :**

Conservez RIVOTRIL à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans l'emballage d'origine résistant à la lumière que vous a remis le professionnel de la santé.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de RIVOTRIL :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>).

Le présent dépliant a été rédigé par CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

RIVOTRIL<sup>MD</sup> est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, utilisée sous licence.

RIVOTRIL est importé et distribué par Xedition Pharmaceuticals Inc, 2000 Argentia Rd, Mississauga, Ontario L5N 1W1.

Dernière révision : 28 avril 2022