

# RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Rivotril 0,5 mg comprimés  
Rivotril 2 mg comprimés  
Rivotril 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le clonazépan.

Rivotril 0,5 mg comprimés : un comprimé contient 0,5 mg de clonazépan.

Rivotril 2 mg comprimés : un comprimé contient 2 mg de clonazépan.

Rivotril 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes : 1 ml de solution contient 2,5 mg de clonazépan.

Rivotril 0,5 et 2 mg comprimés contiennent du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés et solution buvable en gouttes.

Rivotril 0,5 mg comprimés : comprimés ronds, bisécables, de couleur orange pâle, portant l'inscription «0,5».

Rivotril 2 mg comprimés : comprimés ronds, quadrisécables, de couleur blanche, portant l'inscription «.2.».

Rivotril 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes : liquide incolore à bleuâtre à odeur de pêche.

Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Rivotril est principalement indiqué comme traitement adjuvant ou dans les cas réfractaires de la plupart des types d'épilepsie, en particulier les crises d'absence, dont les crises d'absence atypiques, le syndrome de Lennox-Gastaut et les crises myocloniques et atoniques. Dans les spasmes infantiles (dont le syndrome de West) et les crises tonico-cloniques, il est uniquement indiqué comme traitement adjuvant ou dans les cas réfractaires.

Rivotril est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants âgés à partir de 6 ans.

L'utilisation de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, intensiviste), qui déterminera lui-même la dose.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### **Instructions générales**

#### *Population pédiatrique*

L'utilisation de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue), qui déterminera lui-même la dose.

Les comprimés de Rivotril de 0,5 mg peuvent être divisés en deux doses égales et les comprimés de Rivotril de 2 mg peuvent être divisés en deux ou quatre doses égales afin d'en faciliter l'administration. Les comprimés sont dotés de barres de cassure pour pouvoir administrer des doses plus faibles. Pour diviser le comprimé, tenir celui-ci avec la barre de cassure orientée vers le haut et exercer une pression du haut vers le bas.

Pour assurer un ajustement optimal de la dose, il est recommandé d'utiliser chez le nourrisson les gouttes (1 goutte = 0,1 mg de substance active, 1 ml = environ 25 gouttes) ; chez l'enfant et l'adulte, il est recommandé d'instaurer le traitement avec les comprimés de 0,5 mg ou 1/4 de comprimé de 2 mg.

Une dose orale unique de Rivotril commence à produire son effet dans les 30 à 60 minutes et reste efficace pendant 6 à 8 heures chez l'enfant et pendant 8 à 12 heures chez l'adulte.

### **Posologie du traitement chronique**

Avant d'ajouter Rivotril à un schéma posologique existant contenant des antiépileptiques, il faut tenir compte du fait que l'utilisation de plusieurs antiépileptiques est associée à une augmentation des effets indésirables.

Afin d'éviter les effets indésirables au début du traitement, il est essentiel de commencer le traitement par Rivotril avec une faible dose et d'augmenter progressivement la dose journalière jusqu'à ce que la dose d'entretien adaptée au patient soit atteinte, que les crises soient contrôlées ou que les effets indésirables empêchent une augmentation supplémentaire de la dose.

Chez le nourrisson et l'enfant jusqu'à 10 ans (ou jusqu'à 30 kg de poids corporel), la dose initiale est de 0,01-0,03 mg/kg/jour administré en 2 à 3 prises. La dose peut alors être augmentée, mais pas de plus de 0,25-0,5 mg tous les 3 jours, jusqu'à ce que la dose d'entretien individuelle (habituellement environ 0,1 mg/kg/jour) soit atteinte. La dose journalière maximale chez l'enfant est de 0,2 mg/kg ; elle ne sera pas dépassée.

Chez l'enfant entre 10 et 16 ans, la dose initiale est de 1-1,5 mg/jour en 2 à 3 prises. La dose peut être augmentée de 0,25-0,5 mg tous les 3 jours jusqu'à ce que la dose d'entretien individuelle (habituellement 3-6 mg/jour) soit atteinte.

Chez l'adulte, la dose initiale n'excèdera pas 1,5 mg/jour, divisée en 3 prises. La dose peut être augmentée par paliers de 0,5 mg tous les 3 jours. Habituellement, une dose d'entretien de 3-6 mg/jour est suffisante. La dose thérapeutique maximale pour l'adulte est de 20 mg/jour ; elle ne sera pas dépassée.

#### *Dose d'entretien à titre indicatif :*

Âge	En mg	En nombre de gouttes
Nourrissons jusqu'à 1 an	0,5 à 1,5 mg	5 à 15
Enfants de 1 à 5 ans	1 à 3 mg	10 à 30
Enfants de 6 à 15 ans	1 à 6 mg	10 à 60
Adultes	1 à 8 mg	10 à 80

Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entraînant un effet optimal se situent entre 20 et 70 ng/ml (en moyenne 55 ng/ml). Les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont mesurables après 7 jours d'administration.

La dose journalière sera divisée en 3 prises égales. Si les prises ne sont pas divisées équitablement, la prise la plus importante sera administrée avant le coucher. Le niveau de la dose d'entretien est mieux atteint après 1 à 3 semaines de traitement. Une fois que le niveau de la dose d'entretien a été atteint, la quantité journalière peut être administrée en une dose unique le soir.

Comme pour tout antiépileptique, le traitement par Rivotril ne doit pas être interrompu de façon brusque, mais par paliers posologiques décroissants successifs (voir rubrique 4.8).

L'administration concomitante d'un ou plusieurs antiépileptiques est régulièrement envisagée avec Rivotril et doit inciter, le cas échéant, à adapter la posologie de chaque médicament afin d'obtenir l'effet optimal recherché.

#### *Personnes âgées*

La dose la plus faible possible doit être utilisée chez les personnes âgées et une attention toute particulière doit être portée à l'augmentation de la dose.

#### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale, sur la base de l'analyse pharmacocinétique de la population (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par Rivotril (voir rubrique 4.3). Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée doivent être traités par la dose la plus faible possible.

Mode d'administration : voie orale.

**Attention** - Les gouttes ne peuvent pas être administrées directement du flacon dans la bouche. Elles seront administrées à l'aide d'une cuillère et peuvent être mélangées à de l'eau, du thé ou du jus de fruits.

Après chaque ouverture du flacon, il faut s'assurer que le compte-gouttes est bien fixé au col du flacon.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité connue aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.  
Insuffisance respiratoire sévère.  
Insuffisance hépatique sévère, étant donné que les benzodiazépines peuvent provoquer une encéphalopathie hépatique.  
Myasthénie grave.  
Glaucome à angle fermé aigu.

Rivotril ne doit pas être utilisé chez les patients dans le coma ou chez les patients connus pour abuser de produits pharmaceutiques, de drogues ou d'alcool.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques et cela pour diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également démontré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme sous-jacent à ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru avec le clonazépam.

Dès lors, il convient de surveiller chez les patients tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il est recommandé aux patients (et à leurs aidants) de demander un avis médical si des signes d'idées ou de comportements suicidaires devaient apparaître.

#### *Insuffisance hépatique*

En cas d'insuffisance hépatique sévère (p. ex. cirrhose du foie), les benzodiazépines peuvent jouer un rôle dans le déclenchement d'épisodes d'encéphalopathie hépatique. Rivotril doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.3).

#### *Système nerveux central (SNC), psychose et dépression*

Rivotril sera administré avec prudence chez les patients souffrant d'ataxie.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement primaire d'affections psychotiques.

Les patients présentant des antécédents de dépression et/ou de tentatives de suicide doivent être suivis étroitement.

#### *Myasthénie grave*

Comme pour tout médicament ayant des propriétés déprimant le SNC et/ou myorelaxantes, une prudence particulière est de rigueur lors de l'administration de Rivotril chez un patient atteint de myasthénie grave. Lorsque le clonazépam est utilisé chez des patients atteints d'une myasthénie grave stable, les fonctions musculaire et respiratoire doivent être surveillées étroitement.

#### *Usage concomitant d'alcool et/ou de médicaments déresseurs du SNC*

L'usage concomitant de Rivotril avec de l'alcool ou/et de médicaments déresseurs du SNC sera évité. Un tel usage a le potentiel d'augmenter les effets cliniques de Rivotril, pouvant induire une sédation sévère susceptible d'entraîner un coma ou le décès, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubriques 4.5 et 4.9).

Rivotril sera utilisé avec une prudence particulière en cas d'intoxication alcoolique ou médicamenteuse aiguë.

#### *Antécédents médicaux d'alcoolisme ou de toxicomanie*

Rivotril sera utilisé avec extrême prudence chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Comme tous les médicaments de ce type, Rivotril peut, selon la posologie, l'administration et la sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (p. ex. capacité à conduire, comportement dans la circulation) (voir rubrique 4.7).

#### *Réactions psychiatriques et paradoxales*

Des réactions psychiatriques et paradoxales telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, troubles du comportement et autres effets comportementaux indésirables, sont connues pour survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines. En cas d'apparition de telles réactions, le traitement par Rivotril doit être arrêté.

De telles réactions sont plus fréquentes chez les enfants et les personnes âgées.

#### *Amnésie*

Le risque d'amnésie antérograde pouvant survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines à doses thérapeutiques est plus élevé avec les doses élevées.

#### *Apnée du sommeil*

Le traitement par benzodiazépines n'est pas recommandé chez les patients souffrant d'apnée du sommeil en raison de l'effet additif potentiel sur la dépression respiratoire. L'apnée du sommeil semble se manifester plus fréquemment chez les patients atteints d'épilepsie et il convient d'envisager le lien entre l'apnée du sommeil, les crises et l'hypoxie postictale compte tenu de la sédation et de la dépression respiratoire induites par les benzodiazépines. Par conséquent, Rivotril ne doit être utilisé chez les patients atteints d'épilepsie et d'apnée du sommeil que lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels.

#### *Affections respiratoires*

La dose de Rivotril doit être soigneusement ajustée aux besoins individuels des patients présentant une affection respiratoire préexistante (p. ex. bronchopneumopathie chronique obstructive).

Les effets sur le système respiratoire peuvent s'aggraver par une obstruction des voies aériennes préexistante ou par une lésion cérébrale ou lorsque d'autres médicaments à effet déresseur sur la respiration sont administrés. En général, cet effet peut être évité par l'ajustement soigneux de la dose aux besoins individuels.

#### *Epilepsie*

La dose de Rivotril doit être soigneusement ajustée aux besoins individuels des patients traités par d'autres médicaments à action centrale ou antiépileptiques (voir rubrique 4.5).

Les antiépileptiques, dont Rivotril, ne peuvent pas être interrompus brutalement chez les patients atteints d'épilepsie, étant donné que ceci peut provoquer un état de mal épileptique (status epilepticus). Lorsque, selon l'avis clinique, la dose doit être diminuée ou le traitement doit être interrompu, cela doit se faire progressivement.

En règle générale, les patients atteints d'épilepsie ne sont pas autorisés à conduire. Même s'ils sont suffisamment contrôlés sous Rivotril, il y a lieu de souligner qu'une augmentation de la posologie ou une modification des horaires de prise peut entraîner une modification des réactions des patients en fonction de leur sensibilité individuelle. Lors du traitement de patients qui présentent conjointement plusieurs types de convulsions, Rivotril peut augmenter l'incidence de crises tonico-cloniques généralisées ou provoquer de telles crises. Dans ce cas, l'adjonction d'antiépileptiques adéquats peut être nécessaire ou leur dose doit être augmentée. L'administration concomitante d'acide valproïque et de Rivotril peut entraîner un état d'absence.

#### *Population pédiatrique*

L'emploi de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans est réservé à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue). Les enfants ont une sensibilité accrue aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central. Chez cette catégorie de patients, le développement incomplet du schéma de métabolisation peut empêcher la formation de métabolites non actifs ou rendre cette dernière incomplète.

Chez les nourrissons et les jeunes enfants, Rivotril peut provoquer une augmentation de la production de salive et des sécrétions bronchiques. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée au maintien de la perméabilité des voies respiratoires.

#### *Personnes âgées*

Les effets pharmacologiques des benzodiazépines semblent être plus élevés chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes, même à des concentrations plasmatiques comparables. Ceci est probablement dû aux modifications dues à l'âge dans les interactions entre les médicaments et les récepteurs, les mécanismes post-récepteurs et la fonction organique.

#### *Glaucome*

Rivotril peut être administré aux patients atteints d'un glaucome à angle ouvert lorsqu'ils reçoivent un traitement approprié, mais est contre-indiqué en cas de glaucome aigu à angle fermé.

#### *Tolérance*

Après quelques semaines d'usage répété, une perte d'efficacité des benzodiazépines peut se développer, conduisant à une escalade de la posologie.

#### *Dépendance*

L'utilisation de benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces produits (voir rubrique 4.8). Le traitement prolongé ou à haute dose peut notamment entraîner des troubles réversibles tels que dysarthrie, trouble de la coordination des mouvements et trouble de la démarche (ataxie), nystagmus et troubles de la vision (diplopie). Par ailleurs, le risque d'amnésie antérograde, qui peut se produire en utilisant des benzodiazépines aux doses thérapeutiques, augmente à des doses plus élevées. L'amnésie peut être associée à un comportement inapproprié. Dans certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (voir rubrique 4.8) au cours du traitement prolongé est possible.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est aussi plus élevé chez les patients présentant un antécédent médical d'alcoolisme et/ou de toxicomanie. Des cas d'abus ont été signalés chez les consommateurs de drogues multiples. Rivotril doit être administré avec extrême prudence chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

#### *Sevrage*

Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brusque du traitement sera accompagné de phénomènes de sevrage. Pendant un traitement au long cours, des symptômes de sevrage peuvent se développer après une longue période d'utilisation, spécialement avec des doses élevées ou si la dose journalière est réduite rapidement ou le traitement est arrêté brusquement. Les symptômes incluent : tremblements, sueurs, agitation, troubles du sommeil et anxiété, céphalées, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, sautes d'humeur, confusion mentale, irritabilité et crises épileptiques qui peuvent être dues à la maladie sous-jacente. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, perte de sensibilité et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, aux bruits et aux contacts physiques ou hallucinations. Etant donné que le risque de symptômes de sevrage est plus important après un arrêt

brusque du traitement, l'arrêt brusque du médicament sera donc évité et le traitement – même s'il est seulement de courte durée – sera arrêté en réduisant graduellement la dose journalière. Le risque de symptômes de sevrage est accru lorsque les benzodiazépines sont utilisées conjointement avec des sédatifs en journée (tolérance croisée).

#### *Porphyrie*

Rivotril doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de porphyrie, étant donné qu'il peut avoir un effet porphyrinogène.

#### *Rivotril 0,5 mg et 2 mg comprimés*

Rivotril 0,5 et 2 mg comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ces médicaments.

#### *Rivotril solution buvable en gouttes*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient 1,0183 g de propylène glycol par ml de solution. La co-administration avec des médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants dont la capacité métabolique est faible ou immature.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Rivotril peut être administré concomitamment avec un ou plusieurs antiépileptiques. L'adjonction d'un autre médicament au schéma thérapeutique du patient nécessitera cependant une évaluation attentive de la réponse au traitement en raison du risque accru d'effets indésirables tels que la sédation et l'apathie. Dans de tels cas, la dose de chaque produit doit être ajustée afin d'obtenir l'effet désiré optimal.

Un traitement concomitant par la phénytoïne ou la primidone peut changer la concentration plasmatique de la phénytoïne ou de la primidone (il s'agit habituellement d'augmentations).

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Les antiépileptiques comme la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, la lamotrigine, et dans une moindre mesure, le valproate peuvent augmenter la clairance du clonazépam, diminuant de ce fait les concentrations plasmatiques de ce dernier jusqu'à 38 % pendant le traitement en association.

Rivotril peut influencer les concentrations de phénytoïne. Vu le type d'interaction réciproque entre le clonazépam et la phénytoïne, des taux de phénytoïne inchangés, diminués ou augmentés sont observés lors de l'administration concomitante avec Rivotril en fonction de la posologie et des facteurs liés au patient.

Rivotril lui-même n'induit pas les enzymes responsables de son propre métabolisme. Les enzymes intervenant dans le métabolisme de Rivotril ne sont pas clairement identifiées, mais CYP3A4 est l'une des enzymes concernées. Les inhibiteurs de CYP3A4 (p. ex. fluconazole) peuvent modifier le métabolisme de Rivotril et entraîner des concentrations et effets fortement augmentés.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine comme la sertraline (inducteur faible de CYP3A4) et la fluoxétine (inhibiteur de CYP2D6) n'affectent pas la pharmacocinétique du clonazépam lorsqu'ils sont administrés concomitamment. Bien que le felbamate (inhibiteur de CYP2C19 et inducteur de CYP3A4), administré toutes les 12 heures à une dose de 1200 mg, provoque des modifications statistiquement significatives des paramètres pharmacocinétiques du clonazépam, ces modifications sont minimes et paraissent n'avoir aucun effet clinique.

#### *Interactions pharmacodynamiques*

L'utilisation concomitante de Rivotril et d'acide valproïque peut provoquer occasionnellement un état de mal de petit mal.

L'utilisation concomitante de Rivotril et d'autres médicaments à action centrale tels qu'autres antiépileptiques, anesthésiques, hypnotiques, médicaments psychoactifs, certains analgésiques et

myorelaxants peut provoquer une potentialisation réciproque des effets indésirables tels que sédation et dépression cardiorespiratoire. Ceci est particulièrement le cas en présence d'alcool. En traitement en association avec des médicaments à action centrale, la dose de chaque produit doit être ajustée afin d'obtenir l'effet optimal.

Les patients épileptiques ne doivent en aucun cas consommer de l'alcool lors d'un traitement par Rivotril, étant donné que l'alcool peut modifier l'effet du médicament, diminuer l'efficacité du traitement ou provoquer des effets indésirables inattendus.

L'utilisation concomitante de clonazépam et de kétoconazole peut augmenter les concentrations sériques du clonazépam et renforcer l'intensité des effets indésirables du clonazépam (sédation, fatigue, discours inintelligible, réactions retardées et autres anomalies psychomotrices). Ces effets ont été observés lors de la prise concomitante de kétoconazole, itraconazole ou fluconazole et d'autres benzodiazépines.

La théophylline est un antagoniste de l'effet pharmacologique des benzodiazépines.

Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter la posologie prescrite.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Sur la base des études précliniques, il ne peut être exclu que le clonazépam puisse causer des malformations congénitales. D'après les évaluations épidémiologiques, il apparaît que les antiépileptiques ont des effets tératogènes. Cependant, il est difficile de déterminer à partir des rapports épidémiologiques publiés quel médicament ou quelle association de médicaments est responsable d'anomalies chez le nouveau-né. Il est également possible que les anomalies congénitales soient plutôt dues à d'autres facteurs, tels que les facteurs génétiques ou l'état épileptique lui-même. A la lumière de ces faits, le médicament ne sera administré à la femme enceinte que si les bénéfices potentiels l'emportent sur le risque encouru par le fœtus.

Il a été démontré que les benzodiazépines traversent la barrière placentaire.

Pendant la grossesse, Rivotril ne sera utilisé qu'en cas de nécessité impérieuse. Lors de l'administration de doses élevées pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant l'accouchement, on a rapporté des arythmies chez le fœtus et une hypotonie, des difficultés de succion, de l'hypothermie et une dépression respiratoire chez le nouveau-né. La possibilité de survenue d'un syndrome de sevrage existe chez le nouveau-né. Il doit être gardé à l'esprit que tant la grossesse que l'interruption brutale du traitement peuvent entraîner une aggravation de l'épilepsie.

##### **Allaitement**

Bien qu'il ait été établi que le clonazépam est excrété dans le lait maternel en petites quantités seulement, les mères sous traitement ne doivent pas allaiter. Si le médicament doit être utilisé de façon urgente et impérieuse, l'allaitement sera interrompu.

##### **Fertilité**

Il n'existe pas de données humaines concernant l'effet du clonazépam sur la fertilité. Les études de fertilité et de reproduction chez le rat ont montré une diminution du nombre de portées et du nombre de descendants survivants suite à l'administration de doses orales de 10 et 100 mg/kg/jour.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sédation, amnésie, troubles de la concentration et altération de la fonction musculaire peuvent affecter négativement la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser une machine. Même utilisé conformément à la prescription, le clonazépam peut retarder les réactions dans une mesure telle que la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines est fortement diminuée. Ces effets sont encore augmentés par la prise d'alcool et le manque de sommeil. Conduite, utilisation de machines et autres activités comportant des risques seront donc évitées, de préférence durant toute la durée du traitement ou au moins pendant les

premiers jours. La décision en cette matière revient au médecin et sera, dans chaque cas, basée sur la réponse du patient au traitement et sur la dose concernée (voir rubrique 4.8).

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après la commercialisation du clonazépam et se produisent lorsque le clonazépam est administré oralement :

Les catégories de fréquence sont les suivantes :

Très fréquent  $\geq 1/10$

Fréquent  $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent  $\geq 1/1\ 000, < 1/100$

Rare  $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$

Très rare  $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

-Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Très rare	Anaphylaxie
Fréquence indéterminée	Réactions allergiques
<i>Affections psychiatriques</i>	
Rare	Perte de libido
Fréquence indéterminée	Altérations de l'état émotionnel et de l'état d'esprit, confusion mentale, désorientation Dépression Agitation, irritabilité, agressivité, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, idées délirantes, colère, cauchemars, rêves anormaux, hallucinations, psychoses, hyperactivité, comportement inadapté et autres effets indésirables sur le comportement Dépendance (voir rubrique 4.4) Symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4)
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent	Nystagmus (voir rubrique 4.4)
Rare	Céphalées
Très rare	Crises généralisées
Fréquence indéterminée	Troubles de la concentration, somnolence, hypotonie, vertiges, ataxie (voir rubrique 4.4) Dysarthrie, troubles coordination des mouvements et troubles de la marche (ataxie) Amnésie antérograde, perte de mémoire associée à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4)
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquence indéterminée	Diplopie (voir rubrique 4.4)
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquence indéterminée	Arrêt cardiaque, insuffisance cardiaque
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Rare	Nausées, symptômes épigastriques
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquence indéterminée	Urticaire, prurit, rash cutané, perte de cheveux, modifications de la pigmentation

<i>Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses</i>	
Fréquence indéterminée	Faiblesse musculaire (voir rubrique 4.4)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Rare	Incontinence urinaire
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	
Rare	Dysérection
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent	Asthénie (fatigue) (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée	Diminution du temps de réaction
<i>Investigations</i>	
Rare	Diminution du nombre de plaquettes sanguines
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquence indéterminée	Chutes, fractures

Description de certains des effets indésirables :

*Affections psychiatriques*

Une dépression peut survenir chez certains patients traités par Rivotril, mais peut également être associée à une maladie sous-jacente.

Des réactions paradoxales sont connues pour se produire avec des benzodiazépines ou agents apparentés aux benzodiazépines. Si tel est le cas, l'utilisation du médicament sera arrêtée. De telles réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

*Affections du système nerveux*

Des troubles réversibles tels que dysarthrie, troubles de la coordination des mouvements, troubles de la marche (ataxie) et nystagmus peuvent être observés après un traitement au long cours ou un traitement à haute dose.

Une augmentation de la fréquence des crises a été observée avec certaines formes d'épilepsie (voir rubrique 4.4).

*Affections oculaires*

Le trouble réversible de diplopie a été observé après un traitement au long cours ou un traitement à haute dose.

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Une dépression respiratoire peut être aggravée par une obstruction préexistante des voies aériennes, des lésions au cerveau ou si d'autres médicaments qui dépriment la respiration ont été administrés (voir rubrique 4.4).

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

La fatigue est généralement transitoire et disparaît généralement spontanément dans le cadre du traitement ou lors d'une réduction de la dose (voir rubrique 4.4).

*Lésions, intoxications et complications liées aux procédures*

Le risque de chutes et de fractures est augmenté lors de la prise concomitante de sédatifs (y compris les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Dépendance : L'utilisation (même aux doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage ou de rebond, y compris une insomnie de rebond, des changements d'humeur, de l'anxiété et de l'agitation (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique au médicament peut survenir. Des cas d'abus ont été rapportés chez les patients toxicomanes (voir rubrique 4.4).

Le clonazépam n'entraîne que rarement des effets indésirables irréversibles, à l'exception de cas isolés de dyscrasie sanguine, de thrombopénie et de troubles de la fonction hépatique.

Autres populations particulières :

*Population pédiatrique*

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<i>Affections endocriniennes</i>	
Fréquence indéterminée	Cas isolés de développement réversible de caractéristiques sexuelles secondaires prématurées (puberté précoce incomplète)
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquence indéterminée	Chez les enfants en bas âge et les jeunes enfants, augmentation de la production de salive ou de sécrétions bronchiques (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir ci-dessous :

**Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

**Pour le Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### **Symptômes**

Les benzodiazépines provoquent généralement somnolence, ataxie, dysarthrie et nystagmus. Un surdosage de Rivotril constitue rarement un danger mortel, mais peut conduire à une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma, s'il survient, dure habituellement quelques heures, mais peut être prolongé et cyclique, particulièrement chez les personnes âgées. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients avec une maladie respiratoire. Une fréquence accrue des convulsions peut survenir chez les patients présentant des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques (voir rubrique 5.2).

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

### **Traitement**

Surveillez les signes vitaux du patient et instaurez des mesures de soutien selon l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment nécessiter un traitement symptomatique pour les effets cardiorespiratoires ou les effets sur le système nerveux central.

Toute absorption additionnelle sera empêchée en utilisant une méthode appropriée, par exemple, un traitement par du charbon activé administré dans les 1 à 2 heures. Si le charbon activé est utilisé, la protection des voies respiratoires est impérative pour les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, cependant il ne s'agit pas d'une mesure de routine.

Si la dépression du système nerveux central est sévère, il faut envisager l'utilisation du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines. Ce dernier ne sera administré que sous surveillance étroite. Comme sa demi-vie est courte (environ 1 heure), les patients utilisant le flumazénil nécessiteront un monitoring après

que ses effets ont disparu. Le flumazénil est à utiliser avec extrême prudence en présence de médicaments qui abaissent le seuil épileptogène (p. ex. les antidépresseurs tricycliques). Référez-vous au résumé des caractéristiques du flumazénil (Anexate®) pour plus d'informations sur l'utilisation correcte de ce médicament.

### **Avertissement**

ANEXATE (substance active : flumazénil), un antagoniste des benzodiazépines, **n'est pas indiqué** chez les patients épileptiques ayant reçu des benzodiazépines. Chez ces patients, l'antagonisme de l'effet des benzodiazépines peut provoquer des crises d'épilepsie.

Une intoxication en association avec d'autres sédatifs ou de l'alcool est une situation qui peut mettre la vie du patient en danger. Ceci est également valable en cas d'affection sous-jacente.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hypnotique, sédatif, anxiolytique/antiépileptique d'appoint (benzodiazépine)  
Code ATC : N03A E01

Rivotril appartient à la classe des benzodiazépines. Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. L'action centrale des benzodiazépines est médiée par l'amplification de la neurotransmission GABAergique sur les synapses inhibitrices. En présence de benzodiazépines, l'affinité du récepteur GABA pour le neurotransmetteur est améliorée par une modulation allostérique positive, ce qui entraîne une activité accrue de la libération de GABA sur le flux des ions chlorure par la membrane cellulaire postsynaptique.

Les données issues des études chez l'animal et les études électro-encéphalographiques sur l'homme ont montré que le clonazépam supprimait rapidement beaucoup de types d'activité paroxysmale, incluant la décharge de pointes-ondes dans les crises d'absence (petit mal), la pointe-onde lente, la pointe-onde généralisée, les pointes avec localisations temporales ou autres ainsi que les pointes-ondes irrégulières. Le clonazépam exerce un meilleur effet sur les anomalies électro-encéphalographiques généralisées que sur les anomalies focales. D'après ces constatations, le clonazépam a des effets bénéfiques dans les épilepsies généralisées et focales.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### *Absorption*

Après administration orale de Rivotril, le clonazépam est rapidement et quasi complètement résorbé. La concentration maximale plasmatique est atteinte dans la plupart des cas 1 à 4 heures après la prise orale. La biodisponibilité après administration orale est d'environ 90 % avec de grandes variations entre individus. Avec une dose journalière de 6 mg, divisée en 3 prises, les concentrations plasmatiques maximales sont de 25 à 75 ng/ml. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre après l'administration de doses répétées peuvent être 4 (après administration une seule fois par jour) à 8 fois (après administration trois fois par jour) plus élevées que celles observées après une dose unique.

Des effets toxiques sévères, dont une fréquence accrue des convulsions, sont survenus chez la plupart des patients présentant une concentration plasmatique supérieure à 100 ng/ml.

#### *Distribution*

Le volume de distribution moyen du clonazépam est estimé à approximativement 3 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est de 85 %.

#### *Biotransformation*

Le clonazépam est largement métabolisé dans le foie. La biotransformation s'effectue par hydroxylation oxydative et par réduction de la configuration 7-nitro en dérivés 7-amino et/ou 7-acétamido qui peuvent être conjugués ultérieurement. Le métabolite principal est le 7-amino-clonazépam qui n'a montré qu'une légère

activité anticonvulsivante. Les quatre autres métabolites, présents en très petites proportions, ont aussi été identifiés.

Le cytochrome P450 intervient dans la nitroréduction du clonazépam en métabolites ayant peu ou pas d'activité pharmacologique.

#### *Elimination*

La demi-vie d'élimination moyenne se situe entre 30 et 40 heures et n'est pas dose-dépendante. La clairance est de presque 55 ml/min, indépendamment du sexe.

Dans les 4 à 10 jours, 50 à 70 % de la radioactivité totale d'une dose orale marquée de clonazépam sont excrétés dans l'urine et 10 à 30 % dans les fèces, presque exclusivement sous forme de métabolites libres ou conjugués. Moins de 2 % du clonazépam est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

#### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

##### *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du clonazépam.

Sur la base de critères cinétiques, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

##### *Insuffisance hépatique*

La liaison aux protéines plasmatiques du clonazépam chez les patients atteints de cirrhose est significativement différente de celle de sujets sains (fraction libre  $17,1 \pm 1,0\%$  vs  $13,9 \pm 0,2\%$ ).

Bien que l'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du clonazépam n'ait pas été étudiée plus en détail, l'expérience avec une autre nitrobenzodiazépine apparentée (nitrazépam) révèle que la clairance du clonazépam non lié peut être éventuellement réduite chez les patients atteints de cirrhose du foie.

##### *Personnes âgées*

La pharmacocinétique du clonazépam chez les personnes âgées n'a pas fait l'objet d'études cliniques.

##### *Population pédiatrique*

En général, la cinétique d'élimination chez l'enfant est comparable à celle de l'adulte. Après administration de doses thérapeutiques chez l'enfant (0,03-0,11 mg/kg), les concentrations sériques se situent dans la même plage (13-72 ng/ml) que les concentrations efficaces chez l'adulte.

Chez le nouveau-né, les taux de clairance sont dépendants de l'âge postnatal. La demi-vie d'élimination chez le nouveau-né est comparable à celle de l'adulte.

Chez l'enfant, des taux de clairance de  $0,42 \pm 0,32$  ml/min/kg (2-18 ans) et de  $0,88 \pm 0,4$  ml/min/kg (7-12 ans) ont été rapportés. Ces taux diminuent avec un poids corporel croissant. Un régime cétogène chez l'enfant n'a pas d'effet sur les concentrations de clonazépam.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Pas de données disponibles.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Rivotril 0,5 mg comprimés : lactose monohydraté, amidon de maïs, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, talc, stéarate de magnésium, oxyde de fer rouge (E 172), oxyde de fer jaune (E 172)

Rivotril 2 mg comprimés : lactose anhydre, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium

Rivotril 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes : saccharinate de sodium, arôme de pêche 85 502, acide acétique, propylène glycol, bleu brillant FCF (E 133, CI 42090)

## **6.2 Incompatibilités**

Données non disponibles.

## **6.3 Durée de conservation**

Comprimés : 5 ans

Solution buvable en gouttes : 3 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Comprimés à 0,5 et 2 mg : à conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et à température ambiante (15 -25 °C).

Solution buvable en gouttes : à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

La solution buvable en gouttes doit être jetée 4 mois après la première ouverture du flacon.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimés à 0,5 mg : flacon en verre brun avec bouchon en polyéthylène contenant 50 comprimés.

Comprimés à 2 mg : flacon en verre brun avec bouchon en polyéthylène contenant 30 comprimés.

Solution buvable en gouttes à 2,5 mg/ml : flacon en verre brun avec bouchon en polyéthylène contenant 10 ml de solution.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Comprimés : aucune exigence particulière.

Solution buvable en gouttes :

**Attention** - Les gouttes ne peuvent pas être administrées directement du flacon dans la bouche.

Elles seront administrées à l'aide d'une cuillère et peuvent être mélangées à de l'eau, du thé ou du jus de fruits.

Après chaque ouverture du flacon, il faut s'assurer que le compte-gouttes est bien fixé au col du flacon.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH, Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Rivotril 0,5 mg comprimés : BE090641

Rivotril 2 mg comprimés : BE090632

Rivotril 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes : BE090666

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

07/08/1974 / 18/10/2010

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

06/2024

Date d'approbation : 07/2024