

RIVOTRIL® :

- Informations importantes sur le bon usage
- Réduction du conditionnement des comprimés

Neuilly, Juin 2008

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), le laboratoire Roche souhaite porter à votre connaissance des informations importantes destinées à favoriser le bon usage des spécialités RIVOTRIL® (clonazépam).

Comme pour toute benzodiazépine, le traitement par RIVOTRIL® peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique, favorisé par la durée du traitement, la dose utilisée ou les antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, notamment une dépendance alcoolique. Une pharmacodépendance peut également survenir à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque identifié.

Le réseau français des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) a réalisé une enquête nationale entre 1998 et 2006 qui révèle, pour les formes orales de RIVOTRIL®, une augmentation importante des cas d'abus de pharmacodépendance et de détournement d'usage, en particulier chez des patients sous traitement de substitution aux opiacés.

La majorité des cas constatés ont été rapportés après une prescription de RIVOTRIL® hors des indications validées pour ce médicament. L'obtention illicite de RIVOTRIL® tend à se développer. Par ailleurs, l'enquête nationale sur la soumission chimique révèle également que RIVOTRIL® est utilisé à des fins criminelles ou délictuelles.

Afin de limiter les abus et détournements d'usage constatés, nous vous informons que le conditionnement de RIVOTRIL® 2 mg, comprimé quadrisécable en boîte de 40 comprimés sera remplacé, à épuisement des stocks, par un conditionnement en boîte de 28 comprimés (code CIP : 381 649-8). Les conditions de prescription et de délivrance restent inchangées.

.../...

Par ailleurs, nous vous rappelons que RIVOTRIL® est uniquement indiqué dans la prise en charge de l'épilepsie, dans les indications suivantes :

- Pour les formes orales de RIVOTRIL® (comprimé et solution buvable) : traitement de l'épilepsie, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut ;
 - traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

La forme comprimé est indiquée chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 ans ; la forme solution buvable en gouttes est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans.

- Pour la forme injectable de RIVOTRIL® : traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

L'efficacité et la sécurité d'emploi de RIVOTRIL® ne sont en effet pas établies dans le traitement de la douleur (notamment céphalées, douleurs osseuses, neuropathiques, articulaires, analgésie post-opératoire), ni dans les indications habituelles des autres benzodiazépines (notamment anxiété et troubles du sommeil).

Nous vous remercions de prendre en compte ces informations dans le cadre de la prescription de RIVOTRIL®, et comptons sur votre précieuse collaboration pour permettre une utilisation sûre de ce médicament dont le service médical rendu reste important dans le traitement de l'épilepsie.

Pour une information de prescription complète, nous vous invitons à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit, joint à ce courrier.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'Afssaps www.afssaps.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez également contacter notre **Service d'Information Médicale et Pharmaceutique au 01 46 40 51 91.**

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sophie Trin
Pharmacien Responsable Intérimaire
N° 91804 - Section B et C

Jérôme d'Enfert
Directeur Médical

RIVOTRIL® 2 mg, comprimé quadriséable - **RIVOTRIL®** 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes. **RIVOTRIL®** 1 mg/1 ml solution à diluer injectable en ampoules **COMPOSITION : Comprimé :** Clonazépam 2 mg. Excipients : lactose, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium. **Solution buvable en gouttes :** Clonazépam 2,5 mg. Excipients : Saccharine sodique, arôme pêche 85502*, acide acétique, propylène glycol. *Composition de l'arôme pêche : linalol, lactones en C9 et C11, acétate d'éthyle, benzoate de benzyle, butyrates d'éthyle et de géranyle et autres esters en solution dans de la triacétine. **Solution injectable :** Clonazépam 1 mg. Excipients : Acide acétique, Propylène glycol, Alcool benzylique, Ethanol. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : Comprimé :** Dans le traitement de l'épilepsie chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. **Solution buvable en gouttes :** Dans le traitement de l'épilepsie chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique : • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut. • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. **Solution injectable :** Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Comprimé :** Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). Dans ce cas, utiliser plutôt la solution buvable en gouttes. **Dose :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie doit tenir compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle : 0,05 mg à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien. Cette posologie devra être atteinte progressivement. Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam : les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam. **Solution buvable en gouttes :** Cette forme est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans. **Dose :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie doit tenir compte de l'âge, du poids du malade et de la sensibilité individuelle : 0,05 mg à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien. Cette posologie devra être atteinte progressivement. Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam : les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam. **Solution injectable :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. **Enfant de 1 à 15 ans :** en injection intraveineuse très lente, 1/4 à 1/2 ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant. **A partir de 15 ans et adultes :** en injection intraveineuse lente, renouvelable par voie intraveineuse ou intramusculaire 4 à 6 fois dans les 24 heures : 1 ampoule de Rivotril à diluer avec une ampoule de solvant. **Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam :** Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées, les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre. On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml. Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à DILUER dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml). Voie injectable (IV et IM) : Etat de mal convulsif : l'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures. On peut compléter l'administration intraveineuse par une injection intramusculaire de 1/4, de 1/2 ou 1 ampoule entière (après dilution), selon l'âge et la rapidité du résultat obtenu dans l'heure suivant l'injection intraveineuse. Lors de l'administration intraveineuse, une veine de calibre suffisant doit être choisie et l'injection doit être effectuée lentement pour éviter le risque de thrombophlébite, sous surveillance continue de la fonction respiratoire et de la pression artérielle. **CONTRE-INDICATIONS :** Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes : • hypersensibilité connue au clonazépam, aux benzodiazépines ou à l'un des autres constituants du produit • insuffisance respiratoire sévère • syndrome d'apnée du sommeil • insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie) • myasthénie. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI : Toutes formes :** L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne les benzodiazépines, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale. **Comprimé :** En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. **Solution injectable :** Ce produit contient de l'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité grave chez l'enfant de moins de 3 ans, en particulier un risque d'acidose métabolique par accumulation d'acide benzoïque et d'ictère nucléaire

par déplacement de la bilirubine conjuguée de son site de fixation à l'albumine chez le nouveau-né et le prématuré compte tenu de leur immaturité enzymatique. **Mises en garde liées à la classe :** **Tolérance Pharmacologique :** L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines. **Dépendance :** Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : • durée du traitement • dose • antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions. Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés. **Phénomène de rebond :** Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation des troubles qui avaient motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. **Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :** Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. **Troubles du comportement :** Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire : Peuvent être observés : • aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité • idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique • désinhibition avec impulsivité • euphorie, irritabilité • amnésie antérograde • suggestibilité. Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de : • comportement inhabituel pour le patient • comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient • conduites automatiques avec amnésie post-événementielle. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. **Risque d'accumulation :** Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies. Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire. **Sujet âgé :** Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. **Précautions d'emploi : Toutes formes :** L'apparition éventuelle en début de traitement de somnolence et/ou d'une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue, chez les sujets particulièrement sensibles, doit conduire à réduire dans les quatre premières semaines de traitement, la progression posologique et à fractionner l'administration quotidienne en sorte que la dose du soir soit la plus forte. Un contrôle de la fréquence et de l'intensité ou de la durée des crises permet de suivre l'efficacité et la tolérance du clonazépam. Dans certains cas, on peut noter une réduction d'efficacité vers le 6^e mois de traitement obligeant à aménager les posologies du clonazépam et/ou à compléter le traitement avec un autre antiépileptique. L'absorption d'alcool pendant le traitement est formellement déconseillée. Précautions d'emploi liées à la classe : Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, ainsi que chez les patients atteints d'ataxie. **Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :** Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire. **Modalités d'arrêt progressif du traitement :** Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase. **Enfant :** Chez les nourrissons et les enfants, le clonazépam peut augmenter la production de salive et de sécrétion bronchique. Aussi, une surveillance particulière est recommandée afin de maintenir la perméabilité des voies aériennes. **Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique :** Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde). **Insuffisant respiratoire :** Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs). La posologie de clonazépam doit être ajustée aux besoins individuels des patients présentant une maladie respiratoire (ex : broncho-pneumopathie chronique obstructive), ainsi que chez les patients prenant de façon concomitante un autre dépresseur du système nerveux central ou un autre antiépileptique. **Solution injectable :** Ce médicament contient 159 mg d'alcool par ampoule de 1 mg/ml. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Associations déconseillées : Alcool :** Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi : Carbamazépine :** Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam par augmentation du métabolisme

hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux antiépileptiques. **Associations à prendre en compte** : **Autres déprimeurs du système nerveux central** : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H₁ sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène. Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. **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 les doses prescrites. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : **Grossesse** : **Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques** : Tous les antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3% environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. **Risques liés au clonazépam** : Dans l'espèce humaine, le risque tératogène, s'il existe, est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène a été évoqué, pour certaines benzodiazépines, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques. Dans ces conditions, il paraît préférable d'éviter la prescription de ces substances au cours du premier trimestre de la grossesse. Il convient d'éviter de prescrire des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse car il existe une possibilité de survenue, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Après quelques jours à quelques semaines d'âge peut apparaître un syndrome de sevrage. **Compte tenu de ces données** : Chez une femme épileptique traitée par le clonazépam, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement épileptique. Pendant la grossesse un traitement antiépileptique efficace par le clonazépam ne doit pas être interrompu. **Nouveau-né** : Par analogie avec les autres benzodiazépines, possibilité de survenue chez le nouveau-né : • d'hypotonie et de difficultés de succion, lors de prise prolongée pendant la grossesse • de dépression respiratoire et d'hypothermie (risque plus rare) lors de posologie élevée et en particulier par voie parentérale, avant l'accouchement • d'un syndrome de sevrage, pouvant apparaître après quelques jours à quelques semaines d'âge. **Allaitement** : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES** : Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **EFFETS INDÉSIRABLES** : Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient. **Effets indésirables neuro-psychiatriques** : • amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose • troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation • dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement • sensations ébriuses, céphalées, ataxie • confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension • modifications de la libido. Des crises convulsives peuvent apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam. Le clonazépam peut provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, qui est souvent associée à l'épilepsie. **Effets indésirables cutanés** : • éruptions cutanées, prurigineuses ou non • une chute transitoire des cheveux a été rarement observée. **Effets indésirables généraux** : • hypotonie musculaire, une asthénie est fréquemment observée • de rares cas d'hypersensibilité à type d'urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportés. **Effets indésirables oculaires** : • quelques cas de troubles de la vision (diplopie, flou visuel) ont été rapportés. **Manifestations gastro-intestinales** : • Les troubles digestifs les plus fréquents sont les nausées, et l'hypersécrétion salivaire surtout chez le nourrisson et l'enfant. **Manifestations respiratoires** : • Le clonazépam présente un risque de dépression respiratoire, et d'hypersécrétion de mucus bronchique surtout chez le nourrisson et l'enfant. **Manifestations hépatiques** : • Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés. **Manifestations urinaires** : • Quelques cas de rétention ou d'incontinence urinaire ont été observés. **Manifestations hématologiques** : • De rares cas de thrombopénie ou de leucopénie ont été rapportés ainsi que d'exceptionnelles anémies. **SURDOSAGE** : Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool). En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une

dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès. En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée. L'utilisation du flumazénil peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES** : Antiépileptiques, Code ATC : **N03AE01** (N : système nerveux central). Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : • myorelaxante • anxiolytique • sédatif • hypnotique • anticonvulsivant • amnésiant. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires Gaba-Omega", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES** : **Absorption** : **Comprimé et Solution buvable en gouttes** : La biodisponibilité est d'environ 80%. La solution buvable a une biodisponibilité comparable à celle du comprimé. La concentration plasmatique maximale est atteinte entre la 1ère et la 4ème heure suivant l'administration. Les concentrations de clonazépam qui permettent d'obtenir un effet optimal se situent entre 20 et 70 ng/mL. **Solution injectable** : **Voie intraveineuse** : L'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures. **Voie intramusculaire** : Après administration intramusculaire de clonazépam, le T_{max} est approximativement de 3 heures, et la biodisponibilité est d'environ 93%. **Distribution** : Le volume de distribution du clonazépam est d'environ 3 l/kg. La liaison aux protéines du clonazépam est d'environ 85%. Le clonazépam traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (le taux de passage dans le lait est de 33%). **Métabolisme et Elimination** : **Toutes formes** : Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La principale voie métabolique est la réduction aboutissant à la formation de 7-amino-clonazépam. Le clonazépam et le 7-amino-clonazépam peuvent également être métabolisés par hydroxylation aboutissant à 2 dérivés hydroxylés. **Excrétion** : **Comprimé et Solution buvable en gouttes** : La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée. Durant les 24 heures suivant l'administration par voie orale, 10 à 30% de la dose ingérée sont excrétés dans les fèces. La clairance est de 1,55 ml/min/kg. **Solution injectable** : La demi-vie d'élimination est comprise entre 20 et 60 heures. Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée. La clairance est en moyenne de 0,50 ml/min/kg. **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE** : Sans objet. **INCOMPATIBILITÉS** : **Solution injectable** : Le principe actif du Rivotril peut être absorbé sur le PVC. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des récipients en verre. Par ailleurs, en raison de l'absorption du principe actif du Rivotril sur les tubulures en PVC, le mélange pour perfusion doit être administré immédiatement et habituellement dans les 4 heures. **DURÉE DE CONSERVATION** : **Comprimé** : 5 ans. Pas de précautions particulières de conservation - **Solution buvable en gouttes** : 2ans. A conserver à l'abri de la lumière. **Solution injectable** : **Avant ouverture** : 3 ans. **Après dilution**, une utilisation immédiate est recommandée. Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures maximum à une température ne dépassant pas 25°C ou pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION ET DE MANIPULATION** : **Solution injectable** : Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à DILUER dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml). L'ampoule contenant le principe actif Rivotril, utilisée pour perfusion, peut être diluée avec les solutions suivantes dans un rapport de 1 ampoule (1 mg) pour au moins 85 ml (ex. 3 ampoules dans 250 ml) pour éviter une précipitation : chlorure de sodium 0,9%, chlorure de sodium 0,45% + glucose 2,5%, glucose 5% et glucose 10%. **CONDITION DE DÉLIVRANCE** Liste I. Agréé aux collectivités. Remboursé SS à 65%. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : **Comprimé** : boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-Aluminium) : CIP 381 649-8, Prix : 1,96 € - **Solution buvable en gouttes** : 20 ml en flacon compte-gouttes (verre brun) : CIP 317 052-4, Prix : 2,06 € - **Solution injectable** : 1 ml en ampoule (verre) + 1 ml en ampoule (verre), boîte de 6 : CIP 344 282.7, Prix 4,72 €. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : **ROCHE** - 52 bd du Parc - 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex - Tél. 01 46 40 50 00. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION** : **Comprimé** : **Novembre 2007** - **Solution buvable en gouttes** : **Décembre 2004** - **Solution injectable** : **mai 2005**. V06/08.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. Roche est responsable de ce fichier qui a pour finalité le suivi de nos relations clients. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition aux données recueillies à votre sujet auprès du Service Juridique de Roche, tél. du standard 01 46 40 50 00.