

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

5 juillet 2017

*clonazépam***RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes**

Flacon de 20 ml (CIP : 34009 317 052 4 6)

RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule

B/6 (CIP : 34009 344 282 7 2)

RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable

B/28 (CIP : 34009 381 649 8 5)

Laboratoire ROCHE

Code ATC	N03AE01 (Antiépileptique, benzodiazépine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule : « Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant. » RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes : « 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: <ul style="list-style-type: none">- 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable : 27 janvier 1976 (validée le 9 février 1995) (procédure nationale) RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable en goutte : 22 mai 1974 (validée le 1 ^{er} décembre 1986) (procédure nationale) RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable en ampoule : 17 décembre 1975 (validée le 21 février 1995) (procédure nationale) Rectificatif le 30/09/2013 (cf. annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	RIVOTRIL 1 mg/1 ml, solution à diluer injectable : - liste I RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable et RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable : - chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance - liste I - prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée - prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes - prescription limitée à 12 semaines - prescription réservée aux spécialistes et services NEUROLOGIE - prescription réservée aux spécialistes et services PEDIATRIE
Classification ATC	2013 N Système nerveux N03 Antiépileptiques N03A Antiépileptiques N03AE Dérivés des benzodiazépines N03AE01 Clonazepam

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 19 octobre 2011, la Commission a considéré que le service médical rendu par RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution à diluer injectable et RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable restait important dans les indications de l'AMM.

Le service médical rendu par RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable restait important chez l'enfant et modéré chez l'adulte, dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité concernant l'utilisation du clonazépam dans le traitement de l'état de mal épileptique^{1,2}.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juillet 2010 au 30 juin 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « Posologie et mode d'administration » « Contre-indications » « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » « Grossesse et allaitement » « Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines » « Effets indésirables » « Surdosage » « Conditions de prescription et de délivrance ». Cf annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), les spécialités RIVOTRIL ont fait l'objet de 183 883 prescriptions dont 4 240 (2,3%) pour RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution injectable, 56 160 (30,5%) pour RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et 123 486 (67,1%) pour RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable.

Le faible nombre de prescriptions de RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution injectable et RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable ne permet pas l'analyse qualitative des données.

RIVOTRIL 2,5 mg/ml, solution buvable a été prescrit principalement dans : migraine (8%), épilepsie (7%), renouvellement d'ordonnance (6%), névralgies et névrites (4%), autres symptômes précisés extrapyramidaux et troubles de la motricité (4%). Les autres diagnostics recensés concernaient chacun 3% des prescriptions ou moins.

Les prescriptions ont donc été en grande majorité hors AMM puisque l'épilepsie ne représente que 7% des prescriptions, au maximum 13% avec les renouvellements d'ordonnance.

Le précédent avis de renouvellement d'octobre 2011 précisait que « les spécialités RIVOTRIL avaient fait l'objet d'une enquête officielle d'addictovigilance depuis 2006. Les résultats, présentés à la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes (CNSP) en 2006 puis en 2007 avaient montré une forte proportion de la prescription en dehors des indications de l'autorisation de mise

¹ Alvarez V *et al.* Practice variability and efficacy of clonazepam, lorazepam and midazolam in status epilepticus: A multicenter comparison. *Epilepsia*. 2015 ; 8 :1275–85.

² Navarro V *et al.* Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 47–55

sur le marché (AMM), un usage détourné chez des toxicomanes et un usage à des fins de soumission chimique.

Sur proposition de la CNSP, un plan national de gestion des risques (PGR) avait alors été mis en place, comprenant notamment :

- la réduction de la taille du conditionnement des comprimés (de 40 à 28 comprimés, mis sur le marché en juin 2008) ;
- la mise à disposition d'un modèle unitaire hospitalier (août 2008) ;
- la modification de la galénique de la solution buvable, afin de limiter le risque de soumission chimique. (en cours).

Une actualisation des données de l'enquête officielle a été présentée lors de la CNSP du 18 février 2010 avait confirmé l'existence de l'usage détourné du RIVOTRIL. Par ailleurs, le clonazépam restait en grande majorité prescrit en dehors des indications de l'AMM.

La CNSP avait alors proposé une limitation de la durée de prescription à 12 semaines comme le prévoit l'article R.5132-21 du Code de la Santé Publique. Cette décision est entrée en application par l'arrêté du 12 octobre 2010.

En février 2011, le CNSP a jugé que les données actualisées du réseau d'addictovigilance français concernant l'abus, le détournement d'usage, la dépendance, le trafic, notamment vers les pays du Maghreb, et l'usage hors-AMM du RIVOTRIL confortaient la nécessité de mettre en place des mesures supplémentaires.

Le 9 juin 2011, la Commission d'AMM a donné un avis favorable à la prescription systématique des spécialités à base de clonazépam administrées par voie orale sur ordonnance sécurisée et à la limitation de la prescription initiale aux neurologues et pédiatres. ».

La prescription initiale annuelle réservée aux neurologues et aux pédiatres a ensuite été reportée à mars 2012³.

Le Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance a conclu lors de sa séance du 3 avril 2014⁴ :

« La diminution de la consommation de clonazépam est un aspect positif dans la prévention de la dépendance. Cependant, au vu de la persistance des prescriptions hors-AMM à un taux élevé et de l'utilisation du clonazépam dans un cadre d'abus, le comité technique souhaite poursuivre la surveillance renforcée du clonazépam et ouvrir un suivi national d'addictovigilance.

Les données d'utilisation et notamment celles de l'Assurance maladie devront être analysées plus en détail afin de préciser les motifs de prescription, le respect des conditions de prescription et de délivrance ainsi que les modalités d'arrêt de traitement (report).

Afin de surveiller le trafic de clonazépam, une analyse plus précise des données de vente des différentes unités géographiques d'analyse (UGA) sera demandée au laboratoire Roche.

Le laboratoire exploitant et les distributeurs devraient à nouveau être sensibilisés quant à leur responsabilité dans la surveillance de leurs ventes. ».

La part de citations du clonazépam dans les OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) a diminué de 6,3% en 2012 à 2,7% en 2014⁵.

D'après le rapport ANSM 2017 sur la consommation de benzodiazépines en France, le nombre de consommateurs de clonazépam a baissé de 84 % en 5 ans. En 2015, 0,9 million de boîtes de clonazépam (5,9 millions en 2010) ont été vendues en ville, soit une diminution de 5 millions de boîtes en 5 ans.

Les mesures prises depuis 2008 pour réduire les risques de prescription hors AMM, d'abus, de dépendance, d'usage détourné, d'utilisation dans la soumission chimique ainsi que de trafic d'ordonnances falsifiées ont entraîné une augmentation de la part des primo-prescriptions par les neurologues et une diminution de celle par les médecins généralistes. Par ailleurs, une diminution des cas impliquant le clonazépam est observée dans les enquêtes du réseau d'addictovigilance, sur les consommations auprès des usagers fréquentant les milieux spécialisés (OPPIDUM 2015)

³ AFSSAPS_Lettre aux professionnels de santé - Information destinée aux médecins prescripteurs et pharmaciens - Report de mise en application de la restriction de prescription initiale annuelle aux neurologues et aux pédiatres des formes orales de Rivotril® (clonazépam) Rivotril 2 mg, comprimé quadrisécable / Rivotril 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes – décembre 2011

⁴ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/362193cbb45ee024b6eb8a31c42f2318.pdf

⁵ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4533a686ca120449641b56c4491a58ac.pdf

et en médecine ambulatoire (OPEMA 2015), sur les ordonnances suspectes (OSIAP 2015) et sur la soumission chimique (2015). Toutefois, malgré cette baisse de cas, le clonazépam reste une des benzodiazépines avec les indicateurs de détournement les plus importants (abus/dépendance, obtention illégale, prise d'alcool concomitante, ordonnances falsifiées) et parmi les 5 benzodiazépines les plus citées dans l'enquête sur la soumission chimique. De ce fait, la surveillance renforcée du clonazépam est maintenue.⁶

Depuis le précédent avis de la Commission en 2011, d'après les données IMS, le nombre de prescriptions a diminué de 1 376 000 à 183 883. Cependant l'utilisation majoritaire hors AMM persiste, au moins pour la présentation en solution buvable, la seule dont les données de prescription sont analysables.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{7,8}. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 19 octobre 2011, la place de RIVOTRIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient. L'état de mal épileptique peut engager le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de RIVOTRIL 1 mg/1 ml injectable est important. Le rapport efficacité/effets indésirables de RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et de RIVOTRIL 2,5 mg/ml solution buvable est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités
- ▶ RIVOTRIL est un traitement d'appoint en association ou en monothérapie temporaire des épilepsies généralisées ou partielles.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par RIVOTRIL 1 mg/1 ml solution à diluer injectable en ampoules et de RIVOTRIL 2,5 mg/ml solution buvable en gouttes reste important dans les indications de l'AMM.

Le service médical rendu par RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable reste important chez l'enfant et modéré chez l'adulte, dans les indications de l'AMM.

⁶ État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France _ Avril 2017 _Rapport Ansm.

⁷ NICE - Epilepsies: diagnosis and management - Clinical guideline [CG137] - Published date: January 2012 - Last updated: February 2016.

⁸ HAS - Actes et prestations – Affection de longue durée N° 9 – Épilepsies graves. Avril 2016

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES RCP

RIVOTRIL® 2,5 mg/ml solution buvable en goutte		RIVOTRIL® 2 mg comprimé quadrisécable		RIVOTRIL® 1 mg/1ml solution à diluer injectable en ampoule	
Dernier RCP (03/2011)	RCP actuel (09/02/2017)	Dernier RCP (03/2011)	RCP actuel (09/02/2017)	Dernier RCP (07/2005)	RCP actuel (09/02/2017)
<p>4.2. Posologie et mode d'administration Cette forme est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans.</p> <p><u>Dose</u> 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. <u>Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam</u> Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration Cette forme est particulièrement adaptée à l'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans. Ne pas administrer les gouttes de RIVOTRIL du flacon compte-goutte directement dans la bouche. Les gouttes sont à administrer à l'aide d'une cuillère ou diluées dans un verre avec de l'eau, du thé ou du jus de fruit et de façon extemporanée.</p> <p><u>Dose</u> 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. <u>Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam</u> Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non</p>			<p>4.2. Posologie et mode d'administration [...]</p> <p>Mode d'administration 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).</p> <p>Voie injectable (IV et IM) [...]</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration [...]</p> <p>Mode d'administration Voie injectable (IV et IM) 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).</p> <p>[...]</p>

<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique</u> : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique</u> : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam.</p>				
<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - antécédent d'abus ou dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool. 	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - antécédent d'abus ou dépendance aux médicaments, aux drogues ou à l'alcool. 	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. 	<p>4.3. Contre-indications Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, - en raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-

<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le clonazépam. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients et à leur entourage de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. Les patients ayant des antécédents dépressifs et/ou de tentatives de suicide doivent être étroitement surveillés. Comme tous les médicaments de ce type, RIVOTRIL peut, en fonction de la posologie, du mode d'administration et de la</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le clonazépam. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients et à leur entourage de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. Les patients ayant des antécédents dépressifs et/ou de tentatives de suicide doivent être étroitement surveillés. Comme tous les médicaments de ce type, RIVOTRIL peut, en fonction de la posologie, du mode d'administration et de la</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.</p> <p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque avec le clonazépam. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients et à leur entourage de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires. Les patients ayant des antécédents dépressifs et/ou de tentatives de suicide doivent être étroitement surveillés. Comme tous les médicaments de ce type, RIVOTRIL peut, en fonction de la posologie, du mode d'administration et de la</p>
---	---	--	---	--	--

<p>[...]</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer</p>	<p>sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (par exemple son aptitude à conduire ou son comportement au volant) (voir rubrique 4.7). [...] PORPHYRIE Le clonazépam est considéré comme étant probablement non porphyrinogène, bien qu'il y ait certaines observations contradictoires. Le clonazépam doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de porphyrie.</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet antiépileptique du clonazépam peut diminuer</p>	<p>[...]</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer</p>	<p>sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (par exemple son aptitude à conduire ou son comportement au volant) (voir rubrique 4.7). [...] PORPHYRIE Le clonazépam est considéré comme étant probablement non porphyrinogène, bien qu'il y ait certaines observations contradictoires. Le clonazépam doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de porphyrie.</p> <p>INTOLERANCE AU LACTOSE Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet antiépileptique du clonazépam peut diminuer</p>	<p>[...]</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer</p>	<p>sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (par exemple son aptitude à conduire ou son comportement au volant) (voir rubrique 4.7). [...] PORPHYRIE Le clonazépam est considéré comme étant probablement non porphyrinogène, bien qu'il y ait certaines observations contradictoires. Le clonazépam doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de porphyrie.</p> <p>Ce médicament contient 20 % d'alcool, c'est-à-dire jusqu'à 159 mg d'alcool par ampoule de 1 mg/1ml, ce qui équivaut à 4 ml de bière ou 1,6 ml de vin par ampoule. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques. Ce médicament contient 30 mg/ml d'alcool benzylique. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.</p> <p>Mises en garde liées à la classe TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE L'effet antiépileptique du clonazépam peut diminuer progressivement malgré</p>
---	--	---	---	---	--

<p>progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>DEPENDANCE</p> <p>Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.</p> <p>Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance:</p> <ul style="list-style-type: none"> — durée du traitement, — dose, — antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. <p>Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.</p> <p>Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.</p> <p>Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.</p> <p>D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.</p> <p>Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans</p>	<p>progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>ABUS ET DEPENDANCE</p> <p>L'utilisation des benzodiazépines peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique y compris à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. En particulier, le traitement au long cours ou à doses élevées peut entraîner des affections réversibles telles que dysarthrie, incoordination motrice et trouble de la marche (ataxie), nystagmus et altération de la vision (diplopie). Par ailleurs, le risque d'amnésie antérograde, qui peut apparaître en cas d'utilisation des benzodiazépines aux posologies thérapeutiques, peut augmenter lors de posologies plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.</p> <p>Avec certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (voir rubrique 4.8) est possible pendant le traitement au long cours.</p> <p>Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux</p>	<p>progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>DEPENDANCE</p> <p>Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.</p> <p>Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durée du traitement, • dose, • antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. <p>Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.</p> <p>Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.</p> <p>Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.</p> <p>D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.</p> <p>Les symptômes du sevrage</p>	<p>progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>ABUS ET DEPENDANCE</p> <p>L'utilisation des benzodiazépines peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique y compris à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. En particulier, le traitement au long cours ou à doses élevées peut entraîner des affections réversibles telles que dysarthrie, incoordination motrice et trouble de la marche (ataxie), nystagmus et altération de la vision (diplopie). Par ailleurs le risque d'amnésie antérograde, qui peut apparaître en cas d'utilisation des benzodiazépines aux posologies thérapeutiques, peut augmenter lors de posologies plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.</p> <p>Avec certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (voir rubrique 4.8) est possible pendant le traitement au long cours.</p> <p>Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux médicaments, à l'alcool et/ou</p>	<p>progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>DEPENDANCE</p> <p>Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.</p> <p>Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • durée du traitement, • dose, • antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. <p>Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.</p> <p>Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.</p> <p>Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.</p> <p>D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.</p> <p>Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans</p>	<p>l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.</p> <p>ABUS ET DEPENDANCE</p> <p>L'utilisation des benzodiazépines peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique y compris à des doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. En particulier, le traitement au long cours ou à doses élevées peut entraîner des affections réversibles telles que dysarthrie, incoordination motrice et trouble de la marche (ataxie), nystagmus et altération de la vision (diplopie). Par ailleurs le risque d'amnésie antérograde, qui peut apparaître en cas d'utilisation des benzodiazépines aux posologies thérapeutiques, peut augmenter lors de posologies plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.</p> <p>Avec certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (voir rubrique 4.8) est possible pendant le traitement au long cours.</p> <p>Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus ou de dépendance aux médicaments, à l'alcool et/ou</p>
---	--	--	---	---	--

<p>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.</p>	<p>médicaments, à l'alcool et/ou aux drogues. Des symptômes de sevrage peuvent se développer après une période d'utilisation prolongée, notamment à doses élevées ou si la posologie quotidienne est réduite rapidement ou que le traitement est arrêté brutalement. Les symptômes, dont certains peuvent être d'apparence banale, sont à type de tremblements, sueurs, agitation, troubles du sommeil et anxiété, céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, impatience, confusion, irritabilité et crises épileptiques pouvant être la conséquence de sevrage aux clonazépam. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou hallucinations. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage est plus important après l'arrêt brutal du traitement, le retrait brutal du médicament doit donc être évité et le traitement, même s'il n'était que de courte durée, doit être arrêté par la réduction progressive de la posologie quotidienne. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, qu'elle qu'en soit l'indication,</p>	<p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>aux drogues. Des symptômes de sevrage peuvent se développer après une période d'utilisation prolongée, notamment à doses élevées ou si la posologie quotidienne est réduite rapidement ou que le traitement est arrêté brutalement. Les symptômes, dont certains peuvent être d'apparence banale, sont à type de tremblements, sueurs, agitation, troubles du sommeil et anxiété, céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, impatience, confusion, irritabilité et crises épileptiques pouvant être la conséquence du sevrage au clonazépam. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou hallucinations. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage est plus important après l'arrêt brutal du traitement, le retrait brutal du médicament doit donc être évité et le traitement, même s'il n'était que de courte durée, doit être arrêté par la réduction progressive de la posologie quotidienne. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, qu'elle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de</p>	<p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>aux drogues. Des symptômes de sevrage peuvent se développer après une période d'utilisation prolongée, notamment à doses élevées ou si la posologie quotidienne est réduite rapidement ou que le traitement est arrêté brutalement. Les symptômes, dont certains peuvent être d'apparence banale, sont à type de tremblements, sueurs, agitation, troubles du sommeil et anxiété, céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, impatience, confusion, irritabilité et crises épileptiques pouvant être la conséquence du sevrage au clonazépam. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent se manifester : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou hallucinations. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage est plus important après l'arrêt brutal du traitement, le retrait brutal du médicament doit donc être évité et le traitement, même s'il n'était que de courte durée, doit être arrêté par la réduction progressive de la posologie quotidienne. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, qu'elle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de</p>
--	---	--	---	---	---

<p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2). [...]</p> <p>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 (voir rubrique 4.5). [...]</p>	<p>d'accroître le risque de pharmacodépendance. Le risque de symptômes de sevrage est alors accru lorsque le clonazépam ou d'autres benzodiazépines sont arrêtés de manières brutales (tolérance croisée). Des cas d'abus ont également été rapportés. [...]</p> <p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2 et 4.4). Précautions d'emploi liées à la classe). [...]</p> <p>Précautions d'emploi liées à la classe Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'ataxie spinale ou cérébelleuse.</p> <p>UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL/DE DEPRESSEURS DU SNC L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être</p>	<p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>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 (voir rubrique 4.5).</p>	<p>pharmacodépendance. Le risque de symptômes de sevrage est alors accru lorsque le clonazépam ou d'autres benzodiazépines sont arrêtés de manière brutale (tolérance croisée). Des cas d'abus ont également été rapportés. [...]</p> <p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2 et 4.4). Précautions d'emploi liées à la classe). [...]</p> <p>Précautions d'emploi liées à la classe Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'ataxie spinale ou cérébelleuse.</p> <p>UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL/DE DEPRESSEURS DU SNC L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être</p>	<p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).</p> <p>Précautions d'emploi Co médicament contient 150 mg d'alcool par ampoule de 4 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. [...]</p> <p>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 (voir rubrique 4.5).</p>	<p>pharmacodépendance. Le risque de symptômes de sevrage est alors accru lorsque le clonazépam ou d'autres benzodiazépines sont arrêtés de manière brutale (tolérance croisée). Des cas d'abus ont également été rapportés. [...]</p> <p>RISQUE D'ACCUMULATION [...] Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2 et 4.4). Précautions d'emploi liées à la classe). [...]</p> <p>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 spinale ou cérébelleuse.</p> <p>UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL/DE DEPRESSEURS DU SNC L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être</p>
---	--	---	---	--	--

<p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>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</p>	<p>évitée. Une telle utilisation concomitante pourrait augmenter les effets cliniques de RIVOTRIL, y compris peut-être une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente.</p> <p>[...]</p> <p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Les anticonvulsivants, dont RIVOTRIL, ne doivent pas être arrêtés brutalement chez les patients épileptiques au risque de survenue d'un état de mal épileptique.</p> <p>Les modalités d'arrêt du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>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</p>	<p>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</p> <p>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.</p> <p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>[...]</p>	<p>évitée. Une telle utilisation concomitante pourrait augmenter les effets cliniques de RIVOTRIL, y compris peut-être une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente.</p> <p>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</p> <p>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.</p> <p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Les anticonvulsivants, dont RIVOTRIL, ne doivent pas être arrêtés brutalement chez les patients épileptiques au risque de survenue d'un état de mal épileptique.</p> <p>Les modalités d'arrêt du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>[...]</p>	<p>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</p> <p>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.</p> <p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>[...]</p>	<p>évitée. Une telle utilisation concomitante pourrait augmenter les effets cliniques de RIVOTRIL, y compris peut-être une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente.</p> <p>CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR</p> <p>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.</p> <p>MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT</p> <p>Les anticonvulsivants, dont RIVOTRIL, ne doivent pas être arrêtés brutalement chez les patients épileptiques au risque de survenue d'un état de mal épileptique.</p> <p>Les modalités d'arrêt du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.</p> <p>[...]</p>
---	---	---	--	---	--

<p>inconfortable de cette phase. [...] SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.4). [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anti-épileptiques Associations à prendre en compte + Autres dépresseurs 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.</p>	<p>inconfortable de cette phase. [...] SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.2 et 4.4 Mises en gardes). [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants. Associations à prendre en compte + Autres médicaments sédatifs: 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.</p>	<p>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux antiépileptiques Associations à prendre en compte + Autres dépresseurs 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.</p>	<p>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. (cf. rubrique 4.2 et 4.4 Mises en garde). [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants. Associations à prendre en compte + Autres médicaments sédatifs : 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.</p>	<p>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux antiépileptiques. Associations à prendre en compte + Autres dépresseurs 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.</p>	<p>SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. (cf. rubrique 4.2 et 4.4 Mises en garde). [...] 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] 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 de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation éventuelle des posologies des deux anticonvulsivants. Associations à prendre en compte + Autres médicaments sédatifs : 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.</p>
--	---	---	--	--	--

<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>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.</p> <p>+ 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.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques Pour 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 (3 % environ) à celui de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du</p>	<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>+ Barbituriques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>+ Buprénorphine Avec la Buprénorphine utilisée en traitement de substitution : 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.</p> <p>+ Clozapine Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et /ou cardiaque.</p> <p>+ Morphiniques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques castémoin, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec</p>	<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>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</p> <p>+ 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.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques Pour 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 (3 % environ) à celui de la population générale. Bien que l'on constate une</p>	<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>+ Barbituriques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>+ Buprénorphine Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : 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.</p> <p>+ Clozapine Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et /ou cardiaque.</p> <p>+ Morphiniques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques castémoin, une augmentation de la survenue de fentes labio-</p>	<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>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.</p> <p>+ 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.</p> <p>4.6. Grossesse et allaitement Grossesse Risques liés à l'épilepsie et aux antiépileptiques Pour 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 (3 % environ) à celui de la population générale. Bien que l'on constate une</p>	<p>Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.</p> <p>+ Barbituriques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>+ Buprénorphine Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : 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.</p> <p>+ Clozapine Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et /ou cardiaque.</p> <p>+ Morphiniques Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.</p> <p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques castémoin, une augmentation de la survenue de fentes labio-</p>
---	--	--	--	---	---

<p>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.</p> <p>L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.</p> <p>Risques liés au clonazépam</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Compte tenu de ces données. Chez une femme épileptique traitée par le clonazépam, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.</p>	<p>les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.</p> <p>En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du</p>	<p>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.</p> <p>L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.</p> <p>Risques liés au clonazépam</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Compte tenu de ces données. Chez une femme épileptique traitée par le clonazépam, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.</p> <p>Si une grossesse est</p>	<p>palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.</p> <p>En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend</p>	<p>augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.</p> <p>Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.</p> <p>L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.</p> <p>Risques liés au clonazépam</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Compte tenu de ces données. Chez une femme épileptique traitée par le clonazépam, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.</p>	<p>palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.</p> <p>En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend</p>
---	--	---	--	--	--

<p>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.</p> <p>Nouveau-né</p> <p>Par analogie avec les autres benzodiazépines, possibilité de survenue chez le nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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. <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.</p> <p>L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.</p>	<p>médicament et peut être important quand celle-ci est longue.</p> <p>Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de clonazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.</p> <p>En cas de prescription de clonazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.</p> <p>En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clonazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.[...]</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Même s'il est pris conformément aux instructions, le clonazépam peut provoquer des somnolences et/ou une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue (voir rubrique 4.4) et ralentir les réactions au point d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets sont aggravés par la consommation d'alcool et l'association avec d'autres</p>	<p>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.</p> <p>Nouveau-né</p> <p>Par analogie avec les autres benzodiazépines, possibilité de survenue chez le nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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. <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.</p> <p>L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.</p>	<p>de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.</p> <p>Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du clonazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.</p> <p>En cas de prescription du clonazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.</p> <p>En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clonazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.[...]</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Même s'il est pris conformément aux instructions, le clonazépam peut provoquer des somnolences et/ou une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue (voir rubrique 4.4) et ralentir les réactions au point d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets sont aggravés par la consommation d'alcool et l'association avec d'autres</p>	<p>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.</p> <p>Nouveau-né</p> <p>Par analogie avec les autres benzodiazépines, possibilité de survenue chez le nouveau-né :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ 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. <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.</p> <p>L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).</p> <p>Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.</p>	<p>de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.</p> <p>Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de clonazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.</p> <p>En cas de prescription de clonazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.</p> <p>En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par clonazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.[...]</p> <p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p> <p>Même s'il est pris conformément aux instructions, le clonazépam peut provoquer des somnolences et/ou une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue (voir rubrique 4.4) et ralentir les réactions au point d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Ces effets sont aggravés par la consommation d'alcool et l'association avec d'autres</p>
---	--	--	--	---	--

<p>4.8. Effets indésirables Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.</p> <p>Effets indésirables neuro-psychiatriques (voir rubrique 4.4) ☒ 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</p>	<p>médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte (voir rubrique 4.5). La conduite de véhicules, l'utilisation de machines et les autres activités dangereuses doivent donc être évitées complètement ou au moins pendant les premiers jours du traitement. La décision à cet égard relève du médecin et elle doit se baser sur la réponse du patient au traitement et sur la posologie utilisée.</p> <p>4.8. Effets indésirables Après la mise sur le marché</p> <p>Affections du système immunitaire : réactions allergiques et très rares cas d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.</p> <p>Affections psychiatriques : altération de la concentration, agitation, état confusionnel, désorientation, modification de la conscience, trouble du comportement. Une dépression peut se produire chez les patients traités par RIVOTRIL, mais elle peut également être associée à la maladie sous-jacente. Les réactions paradoxales suivantes ont été observées : excitabilité, irritabilité, agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars et rêves d'apparence réelle.</p> <p>Dans de rares cas, une baisse</p>	<p>4.8. Effets indésirables Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient. Effets indésirables neuro-psychiatriques (voir rubrique 4.4) ☒ 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</p>	<p>médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte (voir rubrique 4.5). La conduite de véhicules, l'utilisation de machines et les autres activités dangereuses doivent donc être évitées complètement ou au moins pendant les premiers jours du traitement. La décision à cet égard relève du médecin et elle doit se baser sur la réponse du patient au traitement et sur la posologie utilisée.</p> <p>4.8. Effets indésirables Après la mise sur le marché</p> <p>Affections du système immunitaire : réactions allergiques et très rares cas d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.</p> <p>Affections psychiatriques : altération de la concentration, agitation, état confusionnel, désorientation, modification de la conscience, trouble du comportement. Une dépression peut se produire chez les patients traités par RIVOTRIL, mais elle peut également être associée à la maladie sous-jacente. Les réactions paradoxales suivantes ont été observées : excitabilité, irritabilité, agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars et rêves d'apparence réelle.</p> <p>Dans de rares cas, une baisse</p>	<p>4.8. Effets indésirables Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient. Effets indésirables neuro-psychiatriques (voir rubrique 4.4) ☒ 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</p>	<p>médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte (voir rubrique 4.5). La conduite de véhicules, l'utilisation de machines et les autres activités dangereuses doivent donc être évitées complètement ou au moins pendant les premiers jours du traitement. La décision à cet égard relève du médecin et elle doit se baser sur la réponse du patient au traitement et sur la posologie utilisée.</p> <p>4.8. Effets indésirables Après la mise sur le marché</p> <p>Affections du système immunitaire : réactions allergiques et très rares cas d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.</p> <p>Affections psychiatriques : altération de la concentration, agitation, état confusionnel, désorientation, modification de la conscience, trouble du comportement. Une dépression peut se produire chez les patients traités par RIVOTRIL, mais elle peut également être associée à la maladie sous-jacente. Les réactions paradoxales suivantes ont été observées : excitabilité, irritabilité, agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, cauchemars et rêves d'apparence réelle.</p> <p>Dans de rares cas, une baisse</p>
---	--	---	--	--	--

<p>peuvent apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Le clonazépam peut provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, qui est souvent associée à l'épilepsie.</p> <p>Effets indésirables cutanés</p> <p><input type="checkbox"/> éruptions cutanées, prurigineuses ou non.</p> <p><input type="checkbox"/> une chute transitoire des cheveux a été rarement observée.</p> <p>Effets indésirables généraux</p> <p><input type="checkbox"/> hypotonie musculaire, une asthénie est fréquemment observée,</p> <p><input type="checkbox"/> de rares cas d'hypersensibilité à type d'urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportés (voir rubrique 4.3).</p> <p>Effets indésirables oculaires</p> <p><input type="checkbox"/> quelques cas de troubles de la vision (diplopie, flou visuel) ont été rapportés.</p> <p>Manifestations gastro-intestinales</p> <p><input type="checkbox"/> Les troubles digestifs les plus fréquents sont les nausées, et l'hypersécrétion salivaire surtout chez le nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations respiratoires</p> <p><input type="checkbox"/> Le clonazépam présente un</p>	<p>ou une modification de la libido peut se produire.</p> <p>Pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du système nerveux : somnolence, réactions ralenties, hypotonie musculaire, étourdissements, ataxie (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des céphalées ont été observées dans de rares cas.</p> <p>Des crises convulsives généralisées ont été observées très rarement.</p> <p>Troubles réversibles tels que dysarthrie, incoordination motrice, trouble de la marche (ataxie) et nystagmus (voir rubrique 4.4).</p> <p>Amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose) et effets amnésiques pouvant être associés à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).</p> <p>Augmentation de la fréquence des crises dans certaines formes d'épilepsie (voir rubrique 4.4). Des crises peuvent aussi apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Affections oculaires : troubles réversibles de la vision (diplopie, flou visuel) (voir rubrique 4.4).</p>	<p>traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Le clonazépam peut provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, qui est souvent associée à l'épilepsie.</p> <p>Effets indésirables cutanés</p> <p><input type="checkbox"/> éruptions cutanées, prurigineuses ou non.</p> <p><input type="checkbox"/> une chute transitoire des cheveux a été rarement observée.</p> <p>Effets indésirables généraux</p> <p><input type="checkbox"/> hypotonie musculaire, une asthénie est fréquemment observée,</p> <p><input type="checkbox"/> de rares cas d'hypersensibilité à type d'urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportés (voir rubrique 4.3).</p> <p>Effets indésirables oculaires</p> <p><input type="checkbox"/> quelques cas de troubles de la vision (diplopie, flou visuel) ont été rapportés.</p> <p>Manifestations gastro-intestinales</p> <p><input type="checkbox"/> Les troubles digestifs les plus fréquents sont les nausées, et l'hypersécrétion salivaire surtout chez le nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations respiratoires</p> <p><input type="checkbox"/> Le clonazépam présente un risque de dépression respiratoire, et d'hypersécrétion de mucus bronchique surtout chez le nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations hépatiques</p>	<p>ou une modification de la libido peut se produire.</p> <p>Pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du système nerveux : somnolence, réactions ralenties, hypotonie musculaire, étourdissements, ataxie (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des céphalées ont été observées dans de rares cas.</p> <p>Des crises convulsives généralisées ont été observées très rarement.</p> <p>Troubles réversibles tels que dysarthrie, incoordination motrice, trouble de la marche (ataxie) et nystagmus (voir rubrique 4.4).</p> <p>Amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose) et effets amnésiques pouvant être associés à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).</p> <p>Augmentation de la fréquence des crises dans certaines formes d'épilepsie (voir rubrique 4.4). Des crises peuvent aussi apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Affections oculaires : troubles réversibles de la vision (diplopie, flou visuel) (voir rubrique 4.4).</p>	<p>peuvent apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Le clonazépam peut provoquer un état dépressif chez certains patients, particulièrement en cas d'antécédents de dépression, qui est souvent associée à l'épilepsie.</p> <p>Effets indésirables cutanés</p> <p><input type="checkbox"/> éruptions cutanées, prurigineuses ou non.</p> <p><input type="checkbox"/> une chute transitoire des cheveux a été rarement observée.</p> <p>Effets indésirables généraux</p> <p><input type="checkbox"/> hypotonie musculaire, une asthénie est fréquemment observée,</p> <p><input type="checkbox"/> de rares cas d'hypersensibilité à type d'urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique ont été rapportés (voir rubrique 4.3).</p> <p>Effets indésirables oculaires</p> <p><input type="checkbox"/> quelques cas de troubles de la vision (diplopie, flou visuel) ont été rapportés.</p> <p>Manifestations gastro-intestinales</p> <p><input type="checkbox"/> Les troubles digestifs les plus fréquents sont les nausées, et l'hypersécrétion salivaire surtout chez le nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations respiratoires</p> <p><input type="checkbox"/> Le clonazépam présente un risque de dépression respiratoire, et d'hypersécrétion de mucus bronchique surtout chez le</p>	<p>ou une modification de la libido peut se produire.</p> <p>Pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du système nerveux : somnolence, réactions ralenties, hypotonie musculaire, étourdissements, ataxie (voir rubrique 4.4).</p> <p>Des céphalées ont été observées dans de rares cas.</p> <p>Des crises convulsives généralisées ont été observées très rarement.</p> <p>Troubles réversibles tels que dysarthrie, incoordination motrice, trouble de la marche (ataxie) et nystagmus (voir rubrique 4.4).</p> <p>Amnésie antérograde (qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose) et effets amnésiques pouvant être associés à un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4).</p> <p>Augmentation de la fréquence des crises dans certaines formes d'épilepsie (voir rubrique 4.4). Des crises peuvent aussi apparaître lors d'un traitement prolongé par diminution de l'efficacité du clonazépam.</p> <p>Affections oculaires : troubles réversibles de la vision (diplopie, flou visuel) (voir rubrique 4.4).</p>
--	--	--	--	--	--

<p>risque de dépression respiratoire, et d'hypersécrétion de mucus bronchique surtout chez le nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations hépatiques Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Manifestations urinaires Quelques cas de rétention ou d'incontinence urinaire ont été observés.</p> <p>Manifestations hématologiques</p> <p>De rares cas de thrombopénie ou de leucopénie ont été rapportés ainsi que d'exceptionnelles anémies.</p>	<p>Fréquent : nystagmus.</p> <p>Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections gastro-intestinales : les effets suivants ont été rapportés dans de rares cas : nausées, troubles épigastriques, hypersécrétion salivaire.</p> <p>Manifestations hépatiques : quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : les effets suivants peuvent se produire dans de rares cas : urticaire, prurit, éruption, chute transitoire des cheveux, modifications de la pigmentation.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, hypotonie musculaire (voir rubrique 4.4)</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires : dans de rares cas, une incontinence urinaire ou une rétention urinaire peuvent se produire.</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein : dans</p>	<p>Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Manifestations urinaires Quelques cas de rétention ou d'incontinence urinaire ont été observés.</p> <p>Manifestations hématologiques De rares cas de thrombopénie ou de leucopénie ont été rapportés ainsi que d'exceptionnelles anémies.</p>	<p>Fréquent : nystagmus.</p> <p>Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections gastro-intestinales : les effets suivants ont été rapportés dans de rares cas : nausées, troubles épigastriques, hypersécrétion salivaire.</p> <p>Manifestations hépatiques : quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : les effets suivants peuvent se produire dans de rares cas : urticaire, prurit, éruption, chute transitoire des cheveux, modifications de la pigmentation.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, hypotonie musculaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires : dans de rares cas, une incontinence urinaire ou une rétention urinaire peuvent se produire.</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein : dans</p>	<p>nourrisson et l'enfant.</p> <p>Manifestations hépatiques Quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Manifestations urinaires Quelques cas de rétention ou d'incontinence urinaire ont été observés.</p> <p>Manifestations hématologiques De rares cas de thrombopénie ou de leucopénie ont été rapportés ainsi que d'exceptionnelles anémies.</p>	<p>Fréquent : nystagmus.</p> <p>Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.</p> <p>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections gastro-intestinales : les effets suivants ont été rapportés dans de rares cas : nausées, troubles épigastriques, hypersécrétion salivaire.</p> <p>Manifestations hépatiques : quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : les effets suivants peuvent se produire dans de rares cas : urticaire, prurit, éruption, chute transitoire des cheveux, modifications de la pigmentation.</p> <p>Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, hypotonie musculaire (voir rubrique 4.4).</p> <p>Affections du rein et des voies urinaires : dans de rares cas, une incontinence urinaire ou une rétention urinaire peuvent se produire.</p> <p>Affections des organes de reproduction et du sein : dans</p>
--	---	--	--	---	--

	<p>de rares cas, une dysfonction érectile peut se produire.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, lassitude (voir rubrique 4.4)</p> <p>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez des patients traités par benzodiazépines. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.</p> <p>Investigations : dans de rares cas, une thrombopénie, leucopénie et exceptionnellement une anémie peuvent se produire.</p> <p>Population pédiatrique : Affections endocriniennes : cas isolés de développement réversible de caractères sexuels secondaires précoces (puberté précoce incomplète). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : chez le nourrisson et le jeune enfant, augmentation de la production de salive et de sécrétion bronchique (voir rubrique 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament</p>		<p>de rares cas, une dysfonction érectile peut se produire.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, lassitude (voir rubrique 4.4). Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez des patients traités par benzodiazépines. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.</p> <p>Investigations : dans de rares cas, une thrombopénie, leucopénie et exceptionnellement une anémie peuvent se produire.</p> <p>Population pédiatrique : Affections endocriniennes : cas isolés de développement réversible de caractères sexuels secondaires précoces (puberté précoce incomplète). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : chez le nourrisson et le jeune enfant, augmentation de la production de salive et de sécrétion bronchique (voir rubrique 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet</p>		<p>de rares cas, une dysfonction érectile peut se produire.</p> <p>Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fatigue, lassitude (voir rubrique 4.4). Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : une augmentation du risque de chutes et de fractures a été rapportée chez des patients traités par benzodiazépines. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.</p> <p>Investigations : dans de rares cas, une thrombopénie, leucopénie et exceptionnellement une anémie peuvent se produire.</p> <p>Population pédiatrique : Affections endocriniennes : cas isolés de développement réversible de caractères sexuels secondaires précoces (puberté précoce incomplète). Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : chez le nourrisson et le jeune enfant, augmentation de la production de salive et de sécrétion bronchique (voir rubrique 4.4).</p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet</p>
--	---	--	---	--	---

<p>4.9. Surdosage Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs 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.</p> <p>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</p>	<p>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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr</p> <p>4.9. Surdosage Symptômes</p> <p>Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. Un surdosage par RIVOTRIL menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.</p> <p>Les benzodiazépines augmentent les effets des</p>	<p>4.9. Surdosage Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs 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.</p> <p>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</p>	<p>une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr</p> <p>4.9. Surdosage Symptômes</p> <p>Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. Un surdosage par RIVOTRIL menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.</p> <p>Les benzodiazépines augmentent les effets des</p>	<p>4.9. Surdosage Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs 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.</p> <p>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</p>	<p>une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr</p> <p>4.9. Surdosage Symptômes</p> <p>Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus. Un surdosage par RIVOTRIL menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma. Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.</p> <p>Les benzodiazépines augmentent les effets des</p>
---	--	---	--	---	--

<p>lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.</p> <p>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. [...]</p>	<p>autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.</p> <p>Traitement</p> <p>Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.</p> <p>La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en induisant un vomissement en cas de surdosage oral antérieur à 1 heure si le patient est conscient ou encore en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.</p> <p>En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci</p>	<p>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.</p>	<p>autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.</p> <p>Traitement</p> <p>Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.</p> <p>La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en induisant un vomissement en cas de surdosage oral antérieur à 1 heure si le patient est conscient ou encore en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.</p> <p>En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous</p>	<p>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.</p>	<p>autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.</p> <p>Traitement</p> <p>Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.</p> <p>La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple en induisant un vomissement en cas de surdosage oral antérieur à 1 heure si le patient est conscient ou encore en administrant du charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.</p> <p>En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci ne doit être administré que sous</p>
---	--	--	--	--	--

<p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients Saccharide sodique, arôme pêche 85502*, acide acétique, propylèneglycol. * Composition de l'arôme pêche: linalol, lactones en C9 et C11, acétate d'éthyle,</p>	<p>ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.</p> <p>Mise en garde</p> <p>L'utilisation de l'antagoniste des benzodiazépines flumazénil n'est pas recommandée chez les patients épileptiques traités par benzodiazépines sauf en cas de dépression sévère du SNC et sous réserve d'une étroite surveillance. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.</p> <p>[...]</p> <p>6. DONNEES PHARMACEUTIQUES</p> <p>6.1 Liste des excipients Saccharide sodique, arôme pêche PHL-14725*, acide acétique, propylèneglycol, bleu brillant, FCF (E133). * Composition de l'arôme pêche: linalol, lactones en C9</p>		<p>étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.</p> <p>Mise en garde</p> <p>L'utilisation de l'antagoniste des benzodiazépines flumazénil n'est pas recommandée chez les patients épileptiques traités par benzodiazépines sauf en cas de dépression sévère du SNC et sous réserve d'une étroite surveillance. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.</p>		<p>étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.</p> <p>Mise en garde</p> <p>L'utilisation de l'antagoniste des benzodiazépines flumazénil n'est pas recommandée chez les patients épileptiques traités par benzodiazépines sauf en cas de dépression sévère du SNC et sous réserve d'une étroite surveillance. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines par le flumazénil peut favoriser la survenue de crises convulsives.</p>
--	--	--	--	--	--

<p>benzoate de benzyle, butyrates d'éthyle et de géranyle et autres esters en solution dans de la triacétine.</p> <p>[...]</p> <p>6.3 Durée de conservation 2 ans</p> <p>6.4 Précautions particulières de conservation</p> <p>A conserver à l'abri de la lumière.</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10, 15 ou 20 ml en flacon compte-gouttes (verre brun).</p> <p>[...]</p> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I Durée de prescription limitée à 12 semaines</p> <p>[...]</p>	<p>et C11, acétate d'éthyle, benzoate de benzyle, butyrates d'éthyle et de géranyle et autres esters en solution dans de la triacétine.</p> <p>[...]</p> <p>6.3 Durée de conservation Avant ouverture : 2 ans Après ouverture : 120 jours</p> <p>6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé pendant 120 jours après la première ouverture du flacon.</p> <p>6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 10, 15 ou 20 ml en flacon compte-gouttes (verre brun). 1 goutte = 0,1 mg de clonazépam Le flacon compte-gouttes de 20 ml correspond à 500 gouttes [...]</p> <p>CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I. <u>Pour les comprimés 2,0 mg et solution buvable de 2,5mg/ml</u> Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Durée de prescription limitée à 12 semaines. Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999). Sauf mention expresse portée</p>				
--	--	--	--	--	--

	<p>sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.</p> <p>[...]</p>				
--	---	--	--	--	--