ANSM - Mis à jour le : 22/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clonazépam..... 1 mg

Pour une ampoule.

Excipient(s) à effet notoire : Ethanol, Alcool benzylique, propylène glycol

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer et solvant, pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Enfant de 1 à 15 ans :

- en injection intraveineuse très lente, 1/4 à 1/2 ampoule de RIVOTRIL à diluer avec une ampoule de solvant.

A partir de 15 ans et adultes :

- en injection intraveineuse lente, renouvelable par voie intraveineuse ou intramusculaire 4 à 6 fois dans les 24 heures : 1 ampoule de RIVOTRIL à diluer avec une ampoule de solvant.

Relation dose efficace - taux plasmatiques du clonazépam

Les études entreprises ont montré une absence de corrélation rigoureuse, non seulement inter-individuelle, mais également chez le même sujet, entre les taux plasmatiques de clonazépam et les doses efficaces thérapeutiques. Par ailleurs, selon les méthodologies utilisées, les résultats peuvent varier pour un même échantillon plasmatique d'un centre à un autre.

On peut simplement considérer que l'on retrouve généralement une activité antiépileptique du clonazépam pour des concentrations plasmatiques variant de 20 ng/ml à 70 ng/ml.

Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique léger à modéré : il est nécessaire de réduire la posologie de clonazépam à la dose la plus faible possible.

Sujet âgé : La plus faible dose possible de clonazépam doit être utilisée. L'effet pharmacologique des benzodiazépines apparaît plus important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune à des concentrations plasmatiques similaires.

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).

Etat de mal convulsif : l'effet du clonazépam, par voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures.

On peut compléter l'administration intraveineuse par une injection intramusculaire de 1/4, de 1/2 ou 1 ampoule entière (après dilution), selon l'âge et la rapidité du résultat obtenu dans l'heure suivant l'injection intraveineuse.

Lors de l'administration intraveineuse, une veine de calibre suffisant doit être choisie et l'injection doit être effectuée lentement pour éviter le risque de thrombophlébite, sous surveillance continue de la fonction respiratoire et de la pression artérielle.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au clonazépam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- 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-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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 sensibilité individuelle, modifier les réactions du patient (par exemple son aptitude à conduire ou son comportement au volant) (voir rubrique 4.7).

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne les benzodiazépines, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement de première intention des maladies psychotiques.

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.

- Ce médicament contient 159 mg d’alcool (éthanol) par ampoule. La quantité par ampoule de ce médicament équivaut à moins de 4 ml de bière ou 1,6 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable. 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 ou les épileptiques.

  Ce médicament contient 30 mg/ml d’alcool benzylique. L’alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de types anaphylactoide

  L’administration intraveineuse d’alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d’alcool benzylique susceptible d’entraîner une toxicité n’est pas connue.

  Ne pas utiliser chez le nouveau-né (jusqu’à 4 semaines).

  De plus, compte tenu du risque accru d’accumulation chez le jeune enfant (moins de 3 ans), il ne doit pas être utilisé plus d’une semaine.

  Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d’insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d’accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

- Ce médicament contient 801 mg de propylène glycol dans chaque ampoule, équivalent à 801 mg/ml.

  L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

  Même si le propylène glycol n’a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l’administration de propylène glycol aux patientes

enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas.

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

INTERACTIONS CONTENANT/CONTENU

Il a été démontré que le clonazépam peut être adsorbé sur des poches de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) ou sur des poches de perfusion et des sets de perfusion contenant du polyuréthane (PUR) ou du silicone, conduisant à une diminution de la concentration de clonazepam allant jusqu'à 50% en particulier, lorsque les poches préparées sont conservées durant 24 heures ou plus, dans des conditions de température élevée, ou lors de l'utilisation de longues tubulures ou de faibles vitesses de perfusion ou de faibles concentration en substance active. Dans la mesure du possible, les poches et les sets de perfusion contenant du PVC ou du PUR ou du silicone devraient être évitées lors de l'utilisation du clonazepam en perfusion.

Mises en garde liées à la classe:

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE

L'effet antiépileptique du clonazépam peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

ABUS ET DEPENDANCE

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. Avec certaines formes d'épilepsie, une augmentation de la fréquence des crises (voir rubrique 4.8) est possible pendant le traitement au long cours.

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 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, diarrhée, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, impatience, changements d'humeur, 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, quelle qu'en soit l'indication, 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 manière brutale (tolérance croisée).

Des cas d’abus ont également été rapportés notamment, chez des patients abusant déjà de plusieurs autres médicaments.

PHENOMENE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation des troubles qui avaient motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ET REACTIONS PARADOXALES

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, agressivité, colère, anxiété,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de se produire chez l’enfant et le sujet âgé.

INSUFFISANCE HEPATIQUE LEGERE A MODEREE

Les benzodiazépines peuvent contribuer à la survenue d’épisodes d’encéphalopathie hépatique chez l’insuffisant hépatique sévère. Des précautions particulières doivent être mises en œuvre lors de l’administration de RIVOTRIL chez les patients atteints d’insuffisance hépatique légère à modérée.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites

atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2 et 4.4 Précautions d'emploi liées à la classe).

SUJET AGE

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Il convient d'utiliser la plus faible dose possible chez le sujet âgé.

Précautions d'emploi

L'apparition éventuelle en début de traitement de somnolence et/ou d'une hypotonie musculaire avec sensation de fatigue, chez les sujets particulièrement sensibles, doit conduire à réduire dans les quatre premières semaines de traitement, la progression posologique et à fractionner l'administration quotidienne de sorte que la dose du soir soit la plus forte.

Un contrôle de la fréquence et de l'intensité ou de la durée des crises permet de suivre l'efficacité et la tolérance du clonazépam.

Dans certains cas, on peut noter une réduction d'efficacité vers le 6ème mois de traitement obligeant à aménager les posologies du clonazépam et/ou à compléter le traitement avec un autre antiépileptique.

L'absorption d'alcool pendant le traitement est formellement déconseillée.

Précautions d'emploi liées à la classe

Le clonazépam doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les patients atteints d'ataxie.

UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL/DE DEPRESSEURS DU SNC

L'utilisation concomitante de RIVOTRIL et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC doit être 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 pertinentes.

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Les anticonvulsivants, dont RIVOTRIL, ne doivent pas être arrêtés brutalement chez les patients épileptiques au risque de survenue d'un état de mal épileptique.

Les modalités d'arrêt du traitement doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

ENFANT

Chez les nourrissons et les enfants, le clonazépam peut augmenter la production de salive et de sécrétion bronchique. Aussi, une surveillance particulière est recommandée afin de maintenir la perméabilité des voies aériennes.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU INSUFFISANT HEPATIQUE LEGER A MODERE

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie à la plus faible dose possible (cf. rubriques 4.2 et 4.4 Mises en garde).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

La posologie de clonazépam doit être ajustée aux besoins individuels des patients présentant une maladie respiratoire (ex : broncho-pneumopathie chronique obstructive), ainsi que chez les patients prenant de façon concomitante un autre dépresseur du système nerveux central ou un autre antiépileptique (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations déconseillées

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine. De plus, diminution des concentrations plasmatiques du clonazépam par augmentation 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 H_1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ 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.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et /ou cardiaque.

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Phénytoïne

RIVOTRIL peut modifier les concentrations en phénytoïne. Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentées avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

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° trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-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.

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 néo-natal 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 médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

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.

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.

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.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillé.

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

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 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.

4.8. Effets indésirables

Après la mise sur le marché

Affections du système immunitaire : réactions allergiques et très rares cas d'anaphylaxie ou d'œdème de Quincke.

Affections psychiatriques : troubles de l'humeur et de l'émotion, 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 : irritabilité, agressivité, agitation, nervosité, hostilité, anxiété, troubles du sommeil, délires, colère, cauchemars et rêves anormaux, hallucinations, psychoses, hyperactivité, comportement inapproprié et autres troubles du comportement peuvent se produire. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement et sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé..

Dans de rares cas, une modification de la libido peut se produire.

Pharmacodépendance même à doses thérapeutiques et symptômes de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux : altération de la concentration, somnolence, réactions ralenties, hypotonie musculaire, étourdissements, ataxie (voir rubrique 4.4).

Des céphalées ont été observées dans de rares cas.

Des crises convulsives généralisées ont été observées très rarement.

Troubles réversibles tels que dysarthrie, incoordination motrice, trouble de la marche (ataxie) et nystagmus (voir rubrique 4.4).

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).

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.

Affections oculaires : troubles réversibles de la vision (diplopie, flou visuel) (voir rubrique 4.4).

Fréquent : nystagmus.

Affections cardiaques : insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales : les effets suivants ont été rapportés dans de rares cas : nausées, troubles épigastriques, hypersécrétion salivaire.

Manifestations hépatiques : quelques cas d'augmentation des enzymes hépatiques ont été rapportés.

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.

Affections musculo-squelettiques et systémiques : faiblesse musculaire, hypotonie musculaire (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires : dans de rares cas, une incontinence urinaire ou une rétention urinaire peuvent se produire.

Affections des organes de reproduction et du sein : dans de rares cas, une dysfonction érectile peut se produire.

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.

Investigations : dans de rares cas, une thrombopénie, leucopénie et exceptionnellement une anémie peuvent se produire.

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).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

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. Une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie peut se produire chez les patients à des concentrations plasmatiques supra-thérapeutiques (voir rubrique 5.2). Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

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

Traitement

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.

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.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci 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.

Mise en garde

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques, code ATC : N03AE01 (N: système nerveux central).

Le clonazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe:

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques cibles à caractère anticonvulsivant du clonazépam varient entre 20 et 70 ng/ml. La plupart des patients qui présentaient des concentrations plasmatiques supérieures à 100 ng/ml à l'état d'équilibre ont développé des effets toxiques sévères (par exemple, une augmentation de la fréquence des crises d'épilepsies).

Voie intraveineuse

L'effet du clonazépam, voie veineuse directe, est immédiat dans la majorité des cas et son action peut durer trois heures.

Voie intramusculaire

Après administration intramusculaire de clonazépam, le T_{max} est approximativement de 3 heures et la biodisponibilité est d'environ 93 %.

Distribution

Le volume de distribution du clonazépam est d'environ 3 l/kg.

La liaison aux protéines du clonazépam est d'environ 85 %.

Le clonazépam traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel (le taux de passage dans le lait est de 33 %).

Biotransformation

Le métabolisme du clonazépam est essentiellement hépatique. La principale voie métabolique est la réduction aboutissant à la formation de 7-amino-clonazépam. Le clonazépam et le 7-amino-clonazépam peuvent également être métabolisés par hydroxylation aboutissant à 3 dérivés hydroxylés.

Élimination

La demi-vie d'élimination comprise entre 30 à 40 heures ne varie pas en fonction de la dose.

Le clonazépam est essentiellement éliminé dans les urines sous forme métabolisée.

La clairance est proche de 55 ml/min telle que déterminée après administration intraveineuse, et ce indépendamment du sexe. Cependant, les valeurs normalisées en fonction du poids ont diminué sous l'effet de l'augmentation du poids corporel.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients cirrhotiques, la liaison du clonazépam aux protéines plasmatiques est significativement différente de celle qui se produit chez les sujets sains (fraction libre de 17,1 ± 1,0 % versus 13,9 ± 0,2 %). Bien que l'influence de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du clonazépam n'ait pas encore été étudiée en détail, les expériences menées sur une substance très proche appartenant à la famille des nitro-benzodiazépines (nitrazépam) indiquent que la clairance du clonazépam libre pourrait être plus faible chez les patients atteints de cirrhose du foie.

Population pédiatrique :

Dans l'ensemble, la cinétique d'élimination chez les enfants est similaire à celle observée chez les adultes. Suite à l'administration de doses thérapeutiques chez des enfants (0,03-0,11 mg/kg), l'intervalle des concentrations sériques était identique (13-72 ng/ml) à celui des concentrations efficaces retrouvées chez les adultes.

Chez les nouveau-nés, l'administration de doses de 0,10 mg/kg a conduit à des concentrations se situant entre 28 et 117 ng/ml à la fin d'une perfusion rapide Chez les nouveau-nés, les valeurs de la clairance varient selon l'âge post-natal. Les valeurs de la demi-vie d'élimination retrouvées chez les nouveau-nés sont de la même grandeur que celles rapportées chez les adultes.

La réalisation d'un régime cétogène chez les enfants n'affecte pas les concentrations de clonazépam.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solution

Acide acétique glacial, éthanol anhydre, alcool benzylique, propylène glycol.

Solvant

Eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Le principe actif du RIVOTRIL peut être adsorbé sur le polychlorure de vinyle (PVC) le polyuréthane (PUR) et le silicone. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser d'autres matériaux comme le verre, le polyéthylène (PE) ou le polypropylène (PP). Si, néanmoins, les poches pour perfusion en PVC ou des sets de perfusion en PUR ou en silicone sont utilisés, la solution diluée doit être perfusée immédiatement et généralement dans les 4 heures.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture: 4 ans.

Après dilution, une utilisation immédiate est recommandée.

Toutefois, la stabilité a été démontrée pendant 12 heures maximum à une température ne dépassant pas 25°C ou pendant 24 heures maximum entre 2°C et 8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution : 1 ml en ampoule (verre brun)

Solvant : 1 ml en ampoule (verre)

Boîte de 3, 6 ou 30 ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Au moment de l'emploi, la quantité nécessaire de clonazépam (de 0,25 mg à 1 mg soit 0,25 ml à 1 ml de solution) est à DILUER dans une seringue avec le contenu de l'ampoule de solvant (1 ml).

L'ampoule contenant le principe actif RIVOTRIL, utilisée pour perfusion, peut être diluée avec les solutions suivantes dans un rapport de 1 ampoule (1 mg) pour au moins 85 ml (ex. 3 ampoules dans 250 ml) pour éviter une précipitation: chlorure de sodium 0,9 %, chlorure de sodium 0,45 %

+ glucose 2,5 %, glucose 5 % et glucose 10 %.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 3400934428333 : 1 ml en ampoule (verre brun) + 1 ml en ampoule (verre), boîte de 3.
- 3400934428272 : 1 ml en ampoule (verre brun) + 1 ml en ampoule (verre), boîte de 6.
- 3400956046942 : 1 ml en ampoule (verre brun) + 1 ml en ampoule (verre), boîte de 30.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I