


MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À
L'INTENTION DU PATIENT

 **FRISIUM^{MD}**
(clobazam)

Comprimés, 10 mg

Produit d'ordonnance

Antiépileptique

Fabriqué par :
Lundbeck
Four Parkway North
Deerfield, IL 60015, États-Unis

Date de rédaction :
Décembre 2004

Date de révision :
15 juin 2015

Importé et distribué par :
C.R.I.
Dundas (Ontario) L9H 7P3

Numéro de contrôle de la présentation : 175255

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III: INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT	34

FRISIUM^{MD}
(clobazam)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimé de 10 mg	Lactose <i>Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FRISIUM (clobazam) est indiqué comme :
traitement d'appoint pour les patients épileptiques qui ne sont pas adéquatement stabilisés avec leur traitement anticonvulsivant actuel.

Gériatrie (> 65 ans) :

L'efficacité de FRISIUM chez les adultes âgés de 65 ans et plus n'a pas été établie (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à des composants du contenant. Ces réactions peuvent ne pas être limitées à une éruption cutanée, de l'urticaire et une hypotension. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.
- myasthénie grave (risque d'aggravation de la faiblesse musculaire)
- glaucome à angle fermé
- tout antécédent de dépendance aux drogues ou à l'alcool (risque accru de développer une dépendance)
- grave insuffisance respiratoire

- syndrome d'apnée du sommeil (risque de détérioration)
- grave atteinte de la fonction hépatique (risque de précipiter une encéphalopathie)
- premier trimestre d'une grossesse et allaitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

FRISIUM peut causer une faiblesse musculaire. FRISIUM est contre-indiqué chez des patients atteints de myasthénie grave. Chez les patients qui présentent une faiblesse musculaire pré-existante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse, une observation spéciale est requise et il pourrait être nécessaire de réduire la dose (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Des effets additifs sont à prévoir si FRISIUM est combiné à de l'alcool ou à des médicaments qui dépriment le système nerveux central. De plus, l'administration concomitante d'alcool peut augmenter les concentrations sériques de FRISIUM de 50 %.

Il faut donc mettre en garde les patients contre la consommation d'alcool pendant le traitement avec FRISIUM à cause du risque accru de sédation et d'autres effets indésirables (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

FRISIUM a un léger effet dépresseur sur le système nerveux central. Dans des conditions expérimentales, une atteinte à la vigilance a été observée; cependant, elle était moins prononcée après des doses thérapeutiques de FRISIUM que pour les autres benzodiazépines. Malgré cela, même s'il est utilisé selon les directives, FRISIUM peut modifier la réactivité jusqu'à altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie, surtout s'il est pris avec de l'alcool. Par conséquent, il faut dire aux patients d'éviter de conduire, d'opérer de la machinerie lourde ou de participer à d'autres activités dangereuses, surtout pendant la période d'ajustement de la dose ou jusqu'à ce qu'il ait été établi qu'ils n'éprouvent pas de la somnolence, des étourdissements ou des faiblesses musculaires.

Dépendance/tolérance

C'est un fait connu que la prise de benzodiazépines cause une dépendance physique et psychologique. FRISIUM ne doit pas être donné à des personnes susceptibles à l'abus de médicaments. Il faut faire preuve de prudence chez tous les patients qui présentent un potentiel de dépendance psychologique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Ce risque reste toutefois présent, même avec une prise quotidienne de FRISIUM sur des périodes de quelques semaines seulement, et s'applique autant aux abus possibles avec des doses particulièrement élevées qu'à l'étendue des doses thérapeutiques. Le risque de dépendance augmente chez des patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. Comme c'est le cas avec les autres benzodiazépines, les bienfaits thérapeutiques doivent être évalués par rapport

au risque d'accoutumance et de dépendance amené par une utilisation prolongée. Ces patients ou ceux qui pourraient décider d'augmenter leur dose de leur propre chef doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

Un phénomène de rebond ou un syndrome de sevrage peut se présenter lors du sevrage des benzodiazépines, surtout s'il est soudain.

Un syndrome de sevrage peut également se produire lorsque vous passez brusquement d'une benzodiazépine à longue durée d'action (par exemple, le clobazam) à une benzodiazépine à courte durée d'action.

Le phénomène de rebond est caractérisé par une récurrence, sous forme accrue, des symptômes qui ont à l'origine conduit au traitement avec FRISIUM (c.-à-d., les convulsions). Ce rebond peut être assorti d'autres réactions comme des sautes d'humeur, de l'anxiété ou des perturbations du sommeil et une agitation.

Une fois qu'une dépendance physique est présente, un arrêt soudain du traitement avec FRISIUM mènera à des symptômes de sevrage. Ceux-ci peuvent comprendre des maux de tête, de l'insomnie, des perturbations du sommeil, une augmentation du nombre de rêves, une agitation, des tensions, une atteinte mentale, de la confusion, une anxiété extrême, de l'excitabilité, une irritabilité, de la nervosité, de l'agitation, une déréalisation, une dépersonnalisation, des hallucinations et des psychoses symptomatiques (p. ex. délire de sevrage), un engourdissement et des sensations de picotement aux extrémités, une douleur musculaire, des tremblements, de la transpiration, une diarrhée, des crampes abdominales, des vomissements, des nausées, une hyperacousie, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, des convulsions et des crises épileptiques.

Comme c'est le cas pour les autres benzodiazépines, FRISIUM doit être retiré graduellement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Une perte d'une partie ou de la totalité de l'efficacité anticonvulsivante du clobazam a été signalée chez les patients qui reçoivent le médicament depuis un certain temps. Il n'y a aucune définition absolue ou universelle pour le phénomène et les signalements sur son développement varient grandement.

L'efficacité signalée du clobazam en tant que traitement intermittent pour l'épilepsie cataméniale suggère que la tolérance peut être réduite par des traitements intermittents, mais le suivi à long terme n'a pas fait l'objet d'un rapport. Aucune étude n'a réussi à identifier ou prédire les patients qui sont plus susceptibles de développer une tolérance ou à indiquer le moment précis où celle-ci pourrait survenir.

Hépatique/biliaire/pancréatique

FRISIUM est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique grave. La sensibilité à FRISIUM et la susceptibilité aux effets indésirables augmentent chez des patients atteints d'un degré inférieur d'insuffisance hépatique (insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée). Ces patients ont besoin de faibles doses initiales et d'augmentations progressives de la dose sous étroite observation (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). La fonction hépatique doit être vérifiée régulièrement en cas de traitement à long terme.

Neurologique

Dans les essais cliniques, une somnolence ou une sédation ont été signalées à toutes les doses efficaces, surtout au début du traitement avec FRISIUM et lorsque des doses plus élevées sont utilisées.

Les prescripteurs doivent surveiller les patients pour l'apparition d'une somnolence et d'une sédation, en particulier avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du système nerveux central. Les patients doivent être informés qu'une sédation peut survenir, en particulier en début de traitement ou avec des augmentations de la dose. Les prescripteurs doivent avertir les patients d'éviter les activités exigeant de la vigilance, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite de véhicules motorisés, jusqu'à ce que l'effet de FRISIUM soit connu.

Une amnésie antérograde peut se développer même si les benzodiazépines sont administrées dans l'intervalle posologique normal, mais c'est particulièrement vrai à des doses supérieures. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements inappropriés.

Psychiatrique

Idées et comportement suicidaires : Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques pour plusieurs indications.

Les patients ayant des antécédents de dépression et/ou de tentatives de suicide doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Tous les patients traités au moyen d'antiépileptiques, sans égard à l'indication, doivent être observés pour l'apparition de signes d'idées et de comportements suicidaires; un traitement approprié doit être envisagé.

Les patients (et le personnel soignant) doivent être avisés de consulter un médecin en cas de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés et contrôlés par placebo menée par la FDA dans laquelle des antiépileptiques ont été utilisés pour différentes indications a révélé une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités au moyen de ces médicaments. Le mécanisme de ce risque est inconnu. Il y avait 43 892 patients traités par placebo dans les essais cliniques contrôlés qui ont été inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients faisant partie de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie; pour la majorité des indications autres que l'épilepsie, le

traitement (médicament antiépileptique ou placebo) a été administré en tant que monothérapie. Les patients épileptiques représentaient environ 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo; pour la majorité des patients épileptiques, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) était administré en tant que traitement d'appoint à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des deux groupes de traitement étaient traités au moyen d'un ou plusieurs médicaments antiépileptiques). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires mis en évidence par la méta-analyse (0,43 % pour les patients qui prenaient le médicament antiépileptique par rapport à 0,24 % pour les patients qui prenaient le placebo) repose largement sur les patients ayant reçu une monothérapie (médicament antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La conception de l'étude ne permet pas d'estimer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques, à la fois parce que cette population est minoritaire dans l'étude et parce que la comparaison entre le médicament et le placebo dans cette population est confondue par la présence d'un médicament antiépileptique d'appoint dans les deux groupes.

Il faut reconnaître que des tendances suicidaires peuvent être présentes chez les patients atteints de troubles émotionnels, surtout les patients déprimés. Des mesures de protection et des traitements appropriés pourraient être nécessaires et devraient être instaurés sans tarder. Une dépression pré-existante pourrait se manifester pendant l'utilisation de benzodiazépines.

Étant donné que l'excitation et d'autres réactions paradoxales peuvent découler de l'utilisation de benzodiazépines chez les patients psychotiques, FRISIUM ne doit pas être utilisé chez les patients soupçonnés de présenter des tendances psychotiques.

L'utilisation de FRISIUM n'est pas recommandée chez les patients atteints de troubles dépressifs ou de psychose.

Rénal

La pharmacocinétique du clobazam a été évaluée chez des patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Il y avait des différences au niveau de l'exposition systémique (ASC et C_{max}) observée entre les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et les sujets sains; la pertinence clinique de ces variations est inconnue. Ces patients ont besoin de faibles doses initiales et d'augmentations progressives de la dose sous étroite observation (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On ne possède aucune expérience avec FRISIUM chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance rénale terminale (IRT). On ne sait pas si clobazam ou son métabolite actif, le N-desméthylclobazam, est dialysable. La fonction rénale doit être vérifiée régulièrement en cas de traitement à long terme.

Respiratoire

FRISIUM peut causer une dépression respiratoire, surtout à des doses élevées. Chez les patients âgés, ces effets persistent parfois pendant une période de temps considérable. Par conséquent, surtout chez des patients dont la fonction respiratoire est déjà compromise (p. ex., patients

atteints d'asthme bronchique) ou qui ont des lésions au cerveau, une nouvelle insuffisance respiratoire peut survenir et toute insuffisance actuelle peut se détériorer. Des cas de pneumonie de déglutition et de pneumonie ont été signalés avec FRISIUM. FRISIUM est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance respiratoire sévère ou un syndrome d'apnée du sommeil. Il faut surveiller la fonction respiratoire des patients dont l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique est moindre; une réduction de la dose pourrait être nécessaire (voir les sections CONTRE- INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Il est reconnu que les patients souffrant d'épilepsie sont à risque accru d'aspiration en raison de convulsions récurrentes et que ce risque est augmenté par les comorbidités élevées observées chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Les benzodiazépines, y compris FRISIUM, peuvent augmenter le risque de pneumonie en raison d'une diminution de la capacité à gérer les sécrétions. Le risque de pneumonie augmente avec le niveau de dose de FRISIUM (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau

Des cas de réactions dermatologiques graves comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalés avec FRISIUM depuis la commercialisation du produit, à la fois chez les enfants et les adultes. Les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes ou des symptômes de SSJ/NET, surtout pendant les 8 premières semaines de l'instauration du traitement ou sa réintroduction. La prise de FRISIUM doit être interrompue au premier signe d'éruption cutanée, à moins que celle-ci ne soit clairement pas liée au médicament. Si des signes ou symptômes suggèrent un SSJ/une NET, l'utilisation de ce médicament ne doit pas être reprise et un traitement alternatif doit être envisagé.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur le clobazam chez les femmes enceintes.

Les données animales disponibles suggèrent une toxicité pour le développement (y compris une incidence accrue d'anomalies fœtales) après l'administration orale de clobazam à des animaux gravides à des doses similaires à celles utilisées cliniquement.

Les données pour les autres benzodiazépines suggèrent la possibilité d'effets indésirables chez les animaux et les humains. Des effets à long terme sur la fonction neurocomportementale et immunologique ont été rapportés chez les rongeurs après une exposition prénatale aux benzodiazépines.

Le clobazam traverse la barrière placentaire. Plusieurs études ont suggéré qu'un risque accru de malformations congénitales est associé à l'utilisation de tranquillisants mineurs (chlordiazépoxyde, diazépam et méprobamate) pendant le premier trimestre d'une grossesse. FRISIUM ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre d'une grossesse. Il ne doit être

utilisé que s'il y a des raisons impérieuses de le faire au cours des derniers stades de la grossesse. Si FRISIUM est prescrit à une femme apte à concevoir, celle-ci doit se faire avertir de consulter son médecin au sujet de l'arrêt du médicament si elle a l'intention de devenir enceinte ou soupçonne être enceinte.

Une flaccidité néonatale, des difficultés respiratoires ou d'alimentation, une hypothermie et des symptômes de sevrage ont été rapportés chez les nourrissons nés de mères ayant reçu des benzodiazépines, y compris du clobazam, en fin de grossesse. L'administration de doses élevées de FRISIUM immédiatement avant ou pendant l'accouchement peut provoquer une hypothermie, une hypotonie, une dépression respiratoire et une difficulté à boire chez le nouveau-né. De plus, les nouveau-nés de mères qui ont pris des benzodiazépines pendant de longues périodes aux derniers stades de la grossesse pourraient avoir développé une dépendance physique et être à risque de développer un syndrome de sevrage pendant la période postnatale.

Femmes qui allaitent : Les mères qui allaitent et pour qui FRISIUM est indiqué doivent cesser d'allaiter étant donné que FRISIUM se retrouve dans le lait maternel.

Gériatrie (> 65 ans) : FRISIUM doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées et affaiblies et chez celles qui présentent des troubles cérébraux organiques. Le traitement doit être instauré à la dose la plus faible possible (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Il a été établi que les patients âgés ou affaiblis ou ceux qui présentent un trouble cérébral organique sont sensibles à l'activité dépressive du SNC des benzodiazépines, même après une faible dose. Les manifestations de cette activité dépressive du SNC comprennent une ataxie, une sédation excessive et une hypotension. Par conséquent, il faut administrer les médicaments avec prudence chez ces patients, surtout si une chute de tension artérielle peut mener à des complications cardiaques. Les doses initiales doivent être faibles et augmenter graduellement, selon la réponse du patient, dans le but d'éviter une sédation excessive, une atteinte neurologique et d'autres réactions indésirables possibles. Une altération de la conscience parfois combinée à des troubles respiratoires a, dans de très rares cas, été signalée après une utilisation prolongée de benzodiazépines, surtout chez les patients âgés; ces effets persistent parfois longtemps (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et essais de laboratoire

Si FRISIUM est administré pendant des cycles de traitement répétés, des numérations sanguines et des analyses de fonction hépatique, rénale et thyroïdienne régulières sont recommandées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans 19 études publiées portant sur l'utilisation de FRISIUM chez des patients épileptiques, l'incidence totale des effets secondaires était de 33 %; les plus souvent signalés étaient une somnolence, des étourdissements et une fatigue. Une expérience canadienne présente une incidence globale semblable (32 %); la somnolence a été signalée chez 17,3 % des patients et 12 % des patients ont mis fin au traitement en raison d'effets secondaires.

L'incidence des effets secondaires était plus faible chez les patients âgés de moins de 16 ans que chez les adultes (23,7 % vs 43,1 %, $p < 0,05$), tandis que l'incidence des interruptions de traitement était semblable à travers les différents groupes d'âge : 10,6 % et 13,8 %, respectivement. Les effets secondaires suivants sont survenus à une incidence supérieure à 1 % : (ataxie [3,9 %], gain de poids [2,2 %], étourdissements [1,8 %], nervosité [1,6 %], troubles de comportement [1,4 %], hostilité et vision trouble [1,3 %]).

Les autres effets secondaires comprenaient :

Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémie, éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie

Troubles de la vue : Vision double, nystagmus

Troubles gastro-intestinaux : Sécheresse buccale, constipation, perte d'appétit, nausées, prise de poids, augmentation de l'appétit, vomissements, distension abdominale

Troubles généraux et affections au point d'administration : Instabilité de la démarche et d'autres fonctions motrices, fatigue, sédation conduisant à une sensation d'épuisement et d'endormissement, surtout au début du traitement et lorsque des doses plus élevées sont utilisées, ralentissement du temps de réaction, somnolence, élocution lente ou indistincte, irritabilité, hypothermie

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité (voir la section CONTRE-INDICATIONS)

Investigations : Hausse des enzymes hépatiques

Infections et infestations : Pneumonie

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires fréquents

Affections du système nerveux : Altération de l'état de conscience, amnésie antérograde, somnolence, léthargie avec hyporéactivité aux stimuli, désorientation, confusion, maux de tête, tremblements, léger tremblement des doigts, dysarthrie, hyperactivité psychomotrice

Troubles rénaux et urinaires : Rétention urinaire

Troubles psychiatriques : Idées et comportements suicidaires, réactions psychotiques, hallucinations, délire, états d'agitation aiguë, anxiété, troubles affectifs, émoussement affectif, agressivité, colère, animosité, agitation, difficultés à s'endormir ou à dormir, insomnie, cauchemars, perte de libido

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Détresse respiratoire, dépression respiratoire, pneumonie de déglutition, toux

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruption cutanée, urticaire, exanthème, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Informations explicatives complémentaires concernant les effets indésirables du médicament après la commercialisation

FRISIUM peut causer une sédation entraînant une fatigue et une somnolence, surtout au début du traitement et quand des doses plus élevées sont utilisées.

Une élocution lente ou indistincte, une instabilité de la démarche et d'autres fonctions motrices, des troubles visuels (nystagmus et vision double), un gain de poids ou une perte de libido peuvent survenir. De telles réactions se présentent souvent après une dose élevée ou après une utilisation prolongée, mais elles sont toutefois réversibles.

Des réactions paradoxales peuvent survenir, surtout chez les enfants et les personnes âgées. Celles-ci peuvent inclure de l'agitation, une difficulté à s'endormir ou à dormir une nuit complète, de l'irritabilité, des états d'agitation aiguë, de l'anxiété, une agressivité, un délire, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, des réactions psychotiques, des tendances suicidaires ou des spasmes musculaires fréquents. Si ces réactions surviennent, il faut interrompre le traitement avec FRISIUM.

Une tolérance et une dépendance peuvent se développer, surtout après un usage prolongé.

Une amnésie antérograde peut survenir même si les benzodiazépines sont administrées dans l'intervalle posologique normal, mais survient particulièrement à des doses élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements inappropriés.

FRISIUM pourrait causer une dépression respiratoire, surtout à des doses élevées. Par conséquent, surtout chez des patients dont la fonction respiratoire est déjà compromise (p. ex., patients atteints d'asthme bronchique) ou qui ont des lésions au cerveau, une nouvelle insuffisance respiratoire peut survenir et toute insuffisance actuelle peut se détériorer. Des cas de pneumonie de déglutition et de pneumonie ont été signalés avec l'utilisation de FRISIUM. Lors d'un essai avec comparateur placebo portant sur le syndrome de Lennox-Gastaut d'une durée de 15 semaines, la fréquence de pneumonie a augmenté de 2 % dans le groupe recevant un placebo et jusqu'à 7 % chez les patients exposés au clobazam avec une dose quotidienne maximale de 20 mg pour ≤ 30 kg/poids corporel et de 40 mg pour > 30 kg/poids corporel.

Événements indésirables post-commercialisation lors d'un essai clinique chez des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut

Du clobazam a été administré, pour le traitement d'appoint des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), à 333 volontaires sains et 300 patients ayant un diagnostic actuel ou antérieur de SLG, y compris 197 patients traités pendant 12 mois ou plus. Les

conditions et la durée de l'exposition variaient considérablement et comprenaient des études de pharmacologie clinique avec des doses uniques et multiples chez des volontaires sains et deux études à double insu chez des patients atteints du SLG (Étude 1 et 2). Seule l'étude 1 incluait un groupe placebo, ce qui a permis la comparaison des taux d'effet indésirable de plusieurs doses de clobazam à un placebo.

L'étude 1 (N = 238) était une étude à double insu, randomisée et contrôlée par placebo qui consistait en une période de référence de 4 semaines suivie par une période d'ajustement de la dose de 3 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'étude 2 (N = 68) était une étude de comparaison randomisée et à double insu d'une dose faible et d'une dose élevée de clobazam qui consistait en une période de référence de 4 semaines suivie par une période d'ajustement de la dose de 3 semaines et une période d'entretien de 4 semaines.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus pendant le traitement (EIST) déclarés chez ≥ 5 % des patients et plus fréquemment qu'avec le placebo dans n'importe quel groupe de traitement

	Placebo N = 59 %	Dose de clobazam			Toutes les doses de clobazam N = 179 %
		Faible ^a N = 58 %	Moyenne ^b N = 62 %	Élevée ^c N = 59 %	
Affections gastro-intestinales					
Vomissements	5	9	5	7	7
Constipation	0	2	2	10	5
Dysphagie	0	0	0	5	2
Troubles généraux et réactions au point d'injection					
Pyrexie	3	17	10	12	13
Irritabilité	5	3	11	5	7
Fatigue	2	5	5	3	5
Troubles infectieux					
Infection des voies respiratoires supérieures	10	10	13	14	12
Pneumonie	2	3	3	7	4
Infections urinaires	0	2	5	5	4
Bronchite	0	2	0	5	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Diminution de l'appétit	3	3	0	7	3
Appétit accru	0	2	3	5	3
Troubles du système nerveux					
Somnolence ou sédation	15	17	27	32	26
Somnolence	12	16	24	25	22

Sédation	3	2	3	9	5
Léthargie	5	10	5	15	10
Salivation	3	0	13	14	9
Ataxie	3	3	2	10	5
Hyperactivité psychomotrice	3	3	3	5	4
Tremblements	0	2	7	2	3
Dysarthrie	0	2	2	5	3
Troubles psychiatriques					
Agressivité	5	3	8	14	8
Insomnie	2	2	5	7	5
Troubles respiratoires					
Toux	0	3	5	7	5
Congestion nasale	2	5	0	2	2
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
Éruption cutanée	3	2	3	5	3

^a0,25 mg/kg/jour; comprimés; par voie orale; pendant de 15 à 18 semaines

^b0,5 mg/kg/jour; comprimés; par voie orale; pendant de 15 à 18 semaines

^c1,0 mg/kg/jour; comprimés; par voie orale; pendant de 15 à 18 semaines

Les réactions indésirables associées à l'arrêt du traitement par du clobazam chez 1 % des patients ou plus comprenaient, par ordre de fréquence décroissante, une léthargie, une somnolence, une ataxie, une agression, une fatigue et une insomnie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Le clobazam est un inducteur faible du CYP3A4. Comme certains contraceptifs hormonaux sont métabolisés par le CYP3A4, leur efficacité peut être diminuée lorsqu'ils sont administrés avec du clobazam. D'autres formes de contraception non hormonales sont recommandées lors de l'utilisation de FRISIUM.

Le clobazam inhibe le CYP2D6. Une modification de la dose des médicaments métabolisés par le CYP2D6 peut se révéler nécessaire.

L'administration concomitante de médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P-450 peut améliorer et prolonger l'action de FRISIUM.

En résumé, si FRISIUM est administré simultanément avec d'autres antiépileptiques, la posologie doit être ajustée sous supervision médicale régulière (surveillance par EEG), puisque le médicament pourrait interagir avec les médicaments anticonvulsivants de base du patient. Il est recommandé de surveiller les concentrations sériques des médicaments concomitants.

Interactions médicament-médicament

À une exception près, les études sur les interactions potentielles du clobazam avec d'autres agents antiépileptiques n'ont pas démontré d'interactions significatives avec la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine. Une étude a rapporté que l'ajout du clobazam a causé une augmentation de 25 % des concentrations sériques du médicament chez 29 % des patients qui prenaient de la carbamazépine, 63 % des patients qui prenaient de la phénytoïne, 13 % des patients qui prenaient du valproate et 14 % des patients qui prenaient du phénobarbital. On suppose que les constatations contradictoires dans les différentes études sont attribuables à une variation de la sensibilité des patients et que, bien que des interactions significatives sur le plan clinique soient inhabituelles, elles peuvent survenir.

Tableau 2 – Interactions établies ou possibles entre les médicaments

Clobazam	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, valproate	EC	A causé une légère diminution des taux sanguins de clobazam En ce qui concerne le N-desméthylclobazam : les concentrations sériques sont plus faibles avec le valproate, mais plus élevées avec la carbamazépine et la phénytoïne.	Surveillez les taux sanguins des agents antiépileptiques et ajustez la dose en conséquence sous surveillance médicale si cela est justifié cliniquement
Diphénylhydantoïne	EC	A causé une légère diminution des taux sanguins de clobazam En ce qui concerne le N-desméthylclobazam : les concentrations sériques sont plus élevées avec la diphénylhydantoïne.	Surveillez les taux sanguins des agents antiépileptiques et ajustez la dose en conséquence sous surveillance médicale si cela est justifié cliniquement

<p>Inhibiteurs puissants du CYP2C19 p. ex., le fluconazole, la fluvoxamine, la ticlopidine</p> <p>Inhibiteurs modérés du CYP2C19 p. ex., l'oméprazole</p>	EC	<p>Pourrait entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam, le métabolite actif du clobazam. Cela pourrait augmenter le risque de réactions indésirables liées à la dose.</p>	<p>Des ajustements de la posologie de clobazam pourraient être nécessaires en cas de coadministration</p>
Alcool	EC	<p>Pourrait entraîner une augmentation significative des taux plasmatiques de clobazam (par environ 50 %)</p>	<p>Les patients doivent être avertis de la possibilité d'effets additifs si FRISIUM est combiné à de l'alcool (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p>
<p>Autres déprimeurs du système nerveux central p. ex., les antipsychotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, certains agents anticonvulsivants, les antihistaminiques sédatifs, les anesthésiques, les hypnotiques ou les analgésiques narcotiques ou d'autres sédatifs</p>	EC	<p>Un effet de potentialisation mutuelle doit être prévu si l'administration et la prise d'alcool ont lieu au même moment, particulièrement lorsque le clobazam est administré à des doses plus élevées. L'utilisation concomitante de clobazam avec d'autres déprimeurs du SNC peut augmenter le risque de sédation et de somnolence</p>	<p>Des précautions particulières sont nécessaires lors de l'administration de clobazam dans les cas d'intoxication avec de telles substances (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p>
Lithium	EC	<p>Un effet mutuellement potentialisant est à prévoir</p>	<p>Des précautions particulières sont nécessaires lors de l'administration de clobazam dans les cas d'intoxication au lithium (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)</p>

Analgésiques narcotiques	EC	Une euphorie potentielle pourrait être intensifiée; cela pourrait mener à une dépendance psychologique accrue	Précaution particulière nécessaire
Myorelaxants et oxyde nitreux	EC	Les effets pourraient être intensifiés	Précaution particulière nécessaire

Légende : E = Étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

L'administration d'aliments avec le clobazam a des effets variables sur le taux d'absorption.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie et la durée du traitement doivent être adaptées à la sévérité de l'affection et à la réponse clinique du patient.
- La possibilité d'interférence avec la vigilance et le temps de réaction doit être surveillée.
- Le principe fondamental est d'utiliser la dose la plus faible possible.
- **Patients avec une atteinte hépatique ou rénale :** FRISIUM doit être utilisé à une dose réduite chez ces patients, y compris les métaboliseurs lents du CYP2C19 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- **Utilisation chez des patients qui présentent une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique :** Il faut surveiller la fonction respiratoire des patients dont l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique est moindre; une réduction de la dose de FRISIUM pourrait être nécessaire (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
- **Utilisation chez des patients qui présentent une faiblesse musculaire pré-existante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse :** Chez les patients qui présentent une faiblesse musculaire pré-existante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse, une observation spéciale est requise et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de FRISIUM (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Le patient doit être réévalué après une période ne dépassant pas 4 semaines et régulièrement par la suite afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

Posologie recommandée et modification posologique

Comprimés pour usage par voie orale.

Adultes : Il est recommandé de commencer par de petites doses, soit de 5 à 15 mg par jour, pour ensuite augmenter graduellement jusqu'à une dose maximale de 80 mg, au besoin.

Enfants âgés de 2 à 16 ans : La dose initiale chez les enfants devrait être de 5 mg/jour, ce qui peut être augmenté à des intervalles de 5 jours jusqu'à une dose maximale de 40 mg/jour.

Nourrissons âgés de 2 ans ou moins : Chez le nourrisson, la dose quotidienne initiale est de 0,5 à 1 mg/kg/jour.

Gériatrie : En raison de diminution de la fonction des organes chez les patients âgés, des doses initiales plus faibles et des augmentations de dose graduelles sont recommandées; la réactivité et l'apparition d'effets indésirables chez les patients doivent être surveillées.

Métaboliseurs lents du CYP2C19 : Chez les métaboliseurs lents du CYP2C19, les concentrations de N-desméthylclobazam, le métabolite actif du clobazam, seront augmentés. Par conséquent, chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du CYP2C19, la dose de départ devrait être la plus faible dose initiale recommandée et l'ajustement de la dose devrait avoir lieu lentement, comme toléré selon le groupe d'âge, mais à la moitié de la dose maximale décrite. Si nécessaire et en fonction de la réponse clinique, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose maximale (en fonction du groupe d'âge) peut être commencée le jour 21.

Insuffisance hépatique : Les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée nécessitent de faibles doses initiales et des augmentations de dose graduelles sous une surveillance attentive. Par conséquent, la dose de départ chez ces patients devrait être la plus faible dose initiale recommandée et l'ajustement de la dose devrait avoir lieu lentement, comme toléré selon le groupe d'âge, mais jusqu'à la moitié de la dose maximale décrite. Si nécessaire, et en fonction de la réponse clinique, une augmentation supplémentaire jusqu'à la dose maximale (en fonction du groupe d'âge) peut être commencée le jour 21. Les informations sur le métabolisme du clobazam chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont insuffisantes (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Comme c'est le cas pour toutes les benzodiazépines, un sevrage soudain peut précipiter des convulsions ainsi que d'autres symptômes de sevrage. Il est donc recommandé que la dose de FRISIUM soit graduellement réduite avant l'arrêt du traitement. Procédez en diminuant la dose quotidienne totale de 5 à 10 mg/jour sur une base hebdomadaire jusqu'à l'arrêt du traitement.

Comme c'est le cas avec les autres benzodiazépines, la possibilité d'une diminution de l'efficacité anticonvulsivante au cours du traitement doit être prise en compte.

Si la dose quotidienne est divisée, la plus grande partie doit être prise le soir. Des doses quotidiennes pouvant aller jusqu'à 30 mg peuvent être prises comme dose unique le soir.

Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de FRISIUM, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Si le temps de prendre la prochaine dose approche, il ne doit prendre que la prochaine dose, sans compenser pour la dose oubliée. Il ne devrait pas prendre 2 doses en même temps.

Administration

Les comprimés sont administrés en entier ou coupés en deux le long du trait de coupe.

SURDOSAGE

Symptômes : Un surdosage et une intoxication aux benzodiazépines, comme FRISIUM, peuvent mener à une dépression du système nerveux central, ce qui est associé à une somnolence, une confusion et une léthargie et peut dégénérer en ataxie, baisse des réflexes, sédation accrue, dépression respiratoire, hypotension, et, rarement, un coma ou la mort. Le risque de décès augmente dans les cas d'empoisonnement multiple avec d'autres déprimeurs du système nerveux central, dont l'alcool.

On remarque des effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle après un surdosage important. Les patients présentent habituellement une certaine agitation et une surstimulation quand les effets du médicament commencent à s'estomper.

Traitement : On recommande de tenir compte de l'éventuelle implication de plusieurs agents. L'état de conscience, la respiration, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés. Si une dépression respiratoire et/ou un coma sont observés, la présence d'autres déprimeurs du système nerveux central doit être soupçonnée. Des mesures de soutien générales qui visent à maintenir la fonction cardiopulmonaire doivent être instaurées et l'administration de liquides par voie intraveineuse doit être commencée. Un lavage gastrique immédiat pourrait être bénéfique s'il est effectué peu de temps après l'ingestion de FRISIUM. L'élimination secondaire du clobazam par diurèse forcée ou hémodialyse est cependant inefficace. Les équipements pour la prise en charge des complications comme une obstruction des voies respiratoires ou une insuffisance respiratoire doivent être disponibles. L'hypotension peut être traitée par un réapprovisionnement en substituts plasmatiques, et, au besoin, au moyen d'agents sympathomimétiques.

L'efficacité de l'administration supplémentaire de physostigmine (un agent cholinergique) ou de flumazénil (un antagoniste des benzodiazépines) ne peut être évaluée en raison de l'absence d'expérience suffisante.

Communiquez avec le centre antipoison de votre région pour traiter un surdosage présumé.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le clobazam est une 1,5-benzodiazépine ayant des propriétés anticonvulsivantes.

Le mécanisme d'action exact du clobazam, une 1,5-benzodiazépine, n'est pas entièrement compris; on pense qu'il implique une potentialisation de la neurotransmission GABAergique suite à une plus grande liaison au site de la benzodiazépine du récepteur GABA_{Aα2}.

En général, le mécanisme d'action antiépileptique du clobazam est probablement analogue à celui des 1,4-benzodiazépines. Les différences entre le clobazam (une 1,5-benzodiazépine) et les 1,4-benzodiazépines en matière d'efficacité thérapeutique et de neurotoxicité pourraient être attribuables à la variation du degré d'activité agoniste au niveau du récepteur des benzodiazépines à forte affinité ou à une différence d'activité relative au niveau des récepteurs des benzodiazépines à forte ou faible affinité.

Pharmacodynamique

Des études électrophysiologiques ont démontré que les benzodiazépines potentialisent la transmission GABAergique à tous les niveaux de l'axe neuronal, y compris la moelle épinière, l'hypothalamus, l'hippocampe, la substance noire, le cortex cérébelleux et le cortex cérébral. Les changements induits par l'interaction du GABA avec ses récepteurs sont augmentés par les benzodiazépines, ce qui diminue la fréquence de décharge de neurones critiques dans de nombreuses régions du cerveau.

Électrocardiographie

L'effet de clobazam sur les paramètres d'intervalle ECG a été évalué dans une étude QT approfondie avec comparateur actif et placebo, en parallèle, randomisée, à double insu et à double placebo chez 280 sujets sains (70/groupe de traitement). Le médicament à l'étude a été administré les jours 1 à 29. La dose de clobazam a été augmentée jusqu'à des doses de 40 mg/jour (20 mg deux fois par jour) et 160 mg/jour (80 mg deux fois par jour); seule la dose du matin a été administrée le jour 29. Des examens d'ECG ont été réalisés à la visite de référence et le jour 29.

Le clobazam a été associé à un raccourcissement de l'intervalle QTcF. Les intervalles de confiance à 90 % pour les comparaisons avec placebo excluaient les zéros à 10 des 13 points temporels dans le groupe recevant 40 mg de clobazam, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de -5,3 ms (IC à 90 % : -7,5 à -3,1) 4 h après l'administration. Pour le groupe de traitement recevant 160 mg de clobazam, les intervalles de confiance à 90 % excluaient les zéros à tous les points temporels, avec une différence moyenne maximale par rapport au placebo de -6,5 ms (IC à 90 % : -8,7 à -4,3) 4 h après l'administration. Le clobazam n'a eu aucun effet notable sur la durée du complexe QRS.

Le clobazam prolonge l'intervalle PR. Dans le groupe recevant 40 mg, une petite prolongation de l'intervalle PR statistiquement significative a été observée à 8 des 13 points temporels après l'administration, avec une différence maximale moyenne par rapport au placebo de 4,5 ms (IC à 90 % : 2,6 à 6,5) à 2 h. Dans le groupe recevant 160 mg, une prolongation de l'intervalle PR statistiquement significative a été observée à 8 des 13 points temporels après l'administration, avec une différence maximale moyenne par rapport au placebo de 3,9 ms (IC à 90 % : 1,9 à 6,0) à 4 h.

Le clobazam avait tendance à faire augmenter le rythme cardiaque. Dans le groupe recevant 40 mg de clobazam, une petite différence moyenne positive par rapport au placebo a été observée à 7 des 13 points temporels, avec une différence maximale moyenne de 3,4 b/min (IC à 90 % : 2,0 à 4,9) à 6 h. Dans le groupe recevant 160 mg de clobazam, une petite différence moyenne positive par rapport au placebo a été observée à 8 des 13 points temporels, avec une différence maximale moyenne de 5,8 b/min (IC à 90 % : 4,3 à 7,3) à 16 h.

Pharmacocinétique

Aucune étude n'a démontré une corrélation sans équivoque entre les concentrations sériques de clobazam ou de N-desméthylclobazam et l'efficacité du clobazam. La plupart des rapports indiquent qu'il n'y a aucune corrélation ou une corrélation très faible entre les doses de clobazam ou sa concentration sérique et ses effets cliniques. Les concentrations sanguines de clobazam se situent entre 50 et 300 ng/ml, l'intervalle correspondant de N-desméthylclobazam se trouvant entre 1 000 et 4 000 ng/ml. Les concentrations sériques à partir desquelles on peut s'attendre à des effets anticonvulsivants sont inconnues, mais on peut supposer que l'intervalle thérapeutique gravite autour des chiffres ci-dessus. Étant donné que les concentrations sériques de N-desméthylclobazam sont de 10 à 20 fois plus élevées que celles de clobazam et que ce métabolite a aussi des effets antiépileptiques, il pourrait jouer un rôle plus important dans l'efficacité antiépileptique de clobazam que le composé d'origine lui-même.

Absorption : L'absorption orale de clobazam est, comme c'est le cas pour toutes les benzodiazépines, rapide et atteint au moins 87 %. La biodisponibilité des comprimés ou d'une solution (dans du propylène glycol) de clobazam n'est pas significativement différente. Suite à une dose unique de 20 mg de clobazam, une variabilité marquée des concentrations plasmatiques maximales (222 à 709 ng/ml) a été observée entre les individus après de 15 minutes à 4 heures. L'administration d'aliments avec le médicament a des effets variables sur le taux d'absorption.

Distribution : Le clobazam est extrêmement lipophile et rapidement distribué à travers le corps, y compris dans le tissu adipeux et la substance grise cérébrale. Le clobazam s'accumule dans la substance blanche en 1 à 4 heures après son administration et est ensuite redistribué à grande échelle. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 100 L. *In vitro*, le taux de liaison aux protéines plasmatiques de clobazam et de N-desméthylclobazam est d'environ 80 à 90 % et 70 %, respectivement.

Métabolisme : Le clobazam est largement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique de clobazam implique une N-déméthylation, principalement par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19 et le CYP2B6. Les principaux métabolites que l'on trouve

dans le plasma sont le N-desméthylclobazam et le 4-hydroxyclobazam. Le N-desméthylclobazam, un métabolite actif, est le principal métabolite circulant chez les humains. Le N-desméthylclobazam est largement métabolisé, principalement par le CYP2C19.

Des quantités inférieures de 4-hydroxy-N-desméthylclobazam sont également observées. Le N-desméthylclobazam atteint sa concentration plasmatique maximale 24 à 72 heures après une dose unique de 30 mg de clobazam.

Excrétion : Environ 90 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine après l'administration orale de clobazam marqué au ¹⁴C chez l'humain. La demi-vie du N-desméthylclobazam est beaucoup plus longue (moyenne de 42 heures; intervalle de 36 à 46 heures) que celle du clobazam (moyenne de 18 heures; intervalle de 10 à 30 heures).

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : La demi-vie du clobazam augmente avec l'âge du patient. Chez les personnes âgées, la clairance a tendance à diminuer après une administration orale; la demi-vie terminale est prolongée et le volume de distribution augmente. Cela peut entraîner une accumulation à plus grande échelle du médicament s'il est administré en doses multiples que chez des sujets plus jeunes. L'effet de l'âge sur la clairance et le profil d'accumulation du clobazam semble également s'appliquer au métabolite actif (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sexe : Des analyses pharmacocinétiques de population n'ont révélé aucune différence entre les femmes et les hommes au niveau de la clairance de clobazam.

Race : Des analyses pharmacocinétiques de population incluant des sujets d'origine européenne (75 %), afro-américaine (15 %) et asiatique (9 %) n'ont révélé aucune preuve d'effet cliniquement significatif de la race sur la clairance du clobazam.

Insuffisance hépatique : Les données permettant de caractériser l'effet d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du clobazam sont limitées. Les maladies hépatiques peuvent modifier à la fois le métabolisme du médicament et sa liaison aux protéines, ce qui se répercute sur les taux plasmatiques du clobazam. Chez les patients atteints de maladies hépatiques graves, le volume de distribution du clobazam augmente et la demi-vie terminale est prolongée. Ajustez la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Il y avait des différences au niveau des concentrations plasmatiques chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée par rapport aux sujets sains; la pertinence clinique de ces variations est inconnue. Les patients présentant une insuffisance rénale ou une IRT (insuffisance rénale terminale) n'ont pas été étudiés (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les comprimés de FRISIUM doivent être conservés dans leur contenant d'origine.
Conservez à la température ambiante (15° à 30° °C).
Gardez ce produit dans un endroit sécuritaire et hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Par voie orale.

Offert sous le nom de marque FRISIUM :

Les comprimés contenant 10 mg de FRISIUM sont conditionnés dans un emballage thermoformé en PVC scellé d'une pellicule d'aluminium et sont distribués en paquets de 30 comprimés.

FRISIUM se présente sous la forme de comprimés blancs, non pelliculés, biconvexes et ronds de 7 mm de diamètre marqués d'un trait de coupe sur une face. Chaque comprimé porte l'inscription « **B** » au-dessus du trait de coupe et « **GL** » en dessous du trait de coupe. L'autre face porte le logo « Tour et pont » de Hoechst.

Les comprimés contenant 10 mg de FRISIUM contiennent du clobazam comme ingrédient actif et de l'amidon (maïs), du dioxyde de silicium colloïdal, du lactose, du stéarate de magnésium et du talc comme ingrédients non médicinaux.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

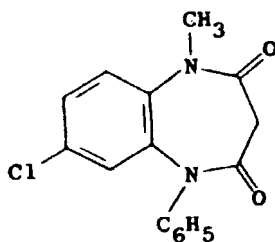
Substance pharmaceutique

Nom propre : Clobazam [DCI]

Nom chimique : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1H-1,5-benzodiazépine-2,4(3H,5H)dione

Formule moléculaire et masse moléculaire : Respectivement $C_{16}H_{13}O_2N_2Cl$ et 300,7

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche, cristalline et sans odeur. Soluble dans le chloroforme et le méthanol. Très légèrement soluble dans l'eau. Point de fusion de 182 ± 3 °C.

ESSAIS CLINIQUES

FRISIUM a été administré en tant que traitement d'appoint et comparé à un placebo dans le cadre d'un régime antiépileptique établi dans sept études à double insu; FRISIUM s'est avéré être considérablement supérieur au placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études sur les interactions médicamenteuses

Études in vitro

Le clobazam n'a pas inhibé le CYP1A2, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP3A4, l'UGT1A1, l'UGT1A4, l'UGT1A6 ou l'UGT2B4 *in vitro*. Le N-desméthylclobazam s'est avéré faiblement inhiber le CYP2C9, l'UGT1A4, l'UGT1A6 et l'UGT2B4.

Le clobazam et le N-desméthylclobazam n'ont pas augmenté de manière significative les activités du CYP1A2 ou du CYP2C19, mais ils ont induit l'activité du CYP3A4. Le clobazam et le N-desméthylclobazam ont également augmenté le taux d'ARNm de l'UGT1A1, mais à des

concentrations beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques observées. Le potentiel d'induction du CYP2B6 et du CYP2C8 du clobazam ou du N-desméthylclobazam n'a pas été évalué.

Le clobazam et le N-desméthylclobazam n'inhibent pas la glycoprotéine P (P-gp), mais sont des substrats P-gp.

Les inhibiteurs forts (p. ex., le fluconazole, la fluvoxamine, la ticlopidine) et modérés (p. ex., l'oméprazole) du CYP2C19 peuvent entraîner une augmentation pouvant aller jusqu'à 5 fois de l'exposition au N-desméthylclobazam, le métabolite actif de clobazam, d'après une extrapolation faite à partir de données pharmacogénomiques. Des ajustements de la posologie de clobazam pourraient être nécessaires quand il est coadministré avec des inhibiteurs forts ou modérés du CYP2C19.

Il a été signalé que l'alcool augmente l'exposition plasmatique maximale au clobazam d'environ 50 %. L'alcool peut avoir des effets déprimeurs du SNC additifs lorsque pris avec du clobazam.

Pharmacogénomique

Le CYP2C19 polymorphe est la principale enzyme qui métabolise le N-desméthylclobazam pharmacologiquement actif. Par rapport aux métaboliseurs rapides du CYP2C19, l'ASC et la C_{max} du N-desméthylclobazam sont environ 3 à 5 fois plus élevés chez les métaboliseurs lents (p. ex., les sujets avec un génotype *2/*2) et 2 fois plus élevés chez les métaboliseurs intermédiaires (p. ex., les sujets avec un génotype *1/*2). La prévalence des cas de métabolisme lent du CYP2C19 diffère en fonction de l'origine raciale/ethnique. La posologie peut devoir être ajustée chez les patients qui sont connus comme étant des métaboliseurs lents du CYP2C19 (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'exposition systémique au clobazam est similaire pour les métaboliseurs lents et rapides du CYP2C19.

Pharmacodynamique – Données animales

Des études pharmacologiques menées chez des animaux ont montré que le clobazam peut supprimer les convulsions induites par différentes interventions expérimentales. Le clobazam est plus efficace que l'acide valproïque, mais moins efficace que le clonazépam en ce qui concerne les convulsions induites par électrochoc chez les souris.

Si, dans ce modèle, la comparaison avec le diazépam et le phénobarbital a entraîné des résultats sporadiques, les effets anticonvulsivants des trois substances peuvent probablement être considérés semblables.

L'effet anticonvulsivant du clobazam en présence de convulsions induites acoustiquement chez les souris était moins marqué que celui du clonazépam et du diazépam, comme le démontre la DE_{50} . Dans la plupart des cas, cependant, surtout ceux concernant des convulsions induites

chimiquement, le clobazam était plus puissant que ces autres antiépileptiques : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et acide valproïque (Tableau 1).

Tableau 1 – Activité anticonvulsivante des médicaments antiépileptiques chez la souris (convulsions induites chimiquement) DE₅₀ [mg/kg par voie orale]

	Pentétrazol 125 mg/kg	Picrotoxine 15 mg/kg	Bicuculline 5 mg/kg	Isoniazide 600 mg/kg	Nicotine 1,5 mg/kg	Strychnine 1,2 mg/kg
Clobazam	1,7	4,7	16,2	10,7	2,3	10,4
Diazépam	0,41	4,1	10	2,8	0,8	4,9
Clonazépam	0,038	2,3	1	0,075	0,14	> 5
Phénobarbital	6,7	12,2	20,5	18,7	7,6	46,9
Phénytoïne	7,6	3,6	10,4	21,8	19,8	> 100
Carbamazépine	11,2	7,3	16,2	25	18,1	> 100
Valproate	158	75,4	362	494	168	> 800

Bien que la DE₅₀ soit un indice important, ce n'est pas pour autant une mesure de la valeur thérapeutique, puisqu'elle a l'inconvénient de ne pas représenter tous les effets indésirables du médicament qui pourraient en limiter l'usage subséquent. L'indice de protection (IP) est un indicateur plus fiable à cet égard. L'IP est équivalent au quotient de la DT₅₀/DE₅₀, où la DT₅₀ est la dose à laquelle 50 % des animaux à qui l'on a fait passer le test de la baguette de Rota montrent des signes d'ataxie. Donc, si l'IP > 1, les effets anticonvulsivants se produisent avant les effets ataxiques indésirables. Plus l'IP est grand, plus grande est la marge entre l'effet anticonvulsivant désiré et l'effet ataxique non désiré. Si l'on compare cet indice, le clobazam était supérieur au diazépam, au clonazépam, au phénobarbital et à l'acide valproïque. La carbamazépine et la phénytoïne étaient parfois inférieures et parfois supérieures au clobazam dans les tests respectifs (Tableau 2).

Tableau 2 – Indices de protection du clobazam et d’autres antiépileptiques lors des tests sur l’activité des anticonvulsivants chez la souris

	Convulsions provoquées par des électrochocs	Pentétrazol (toniques)	Pentétrazol (cloniques)	Picrotoxine	Bicuculline	Isoniazide	Nicotine	Strychnine
Clobazam	4,9	23,1	17,1	8,4	2,4	3,7	17,1	38
Diazépam	0,9	12,2	10	1,2	0,5	1,8	6,3	1
Clonazépam	0,6	9	7,1	0,2	0,3	4,5	2,4	< 0,1
Phénobarbital	3,4	7	3	3,9	2,3	2,5	6,2	1
Phénytoïne	14,6	13,3	< 1	28,1	9,7	4,6	5,1	< 1,0
Carbamazépine	12,6	9,1	< 1	14	6,3	4,1	5,6	< 1,0
Valproate	1,8	3	1,8	6,3	1,3	1	2,8	< 1,0

Les effets anxiolytiques, sédatifs et myorelaxants du clobazam (une 1,5-benzodiazépine) ont finalement été comparés à ceux de 10 1,4-benzodiazépines différentes. Les ratios des effets spécifiques par rapport aux effets anticonvulsivants ont montré que le clobazam est un anticonvulsivant hautement spécifique.

Pharmacocinétique – Données animales

Absorption

L’absorption du clobazam était pratiquement complète chez les trois espèces animales après une administration orale. Les données à ce sujet figurent au Tableau 3, qui illustre également les concentrations sériques maximales pour la concentration totale chez les espèces animales examinées et le moment où elles ont été atteintes. La concentration totale comprend le clobazam et ses métabolites.

Tableau 3 – Concentrations sériques après une administration orale de clobazam marqué au ¹⁴C

Espèces	n	Concentration totale maximale (µg/ml)	Temps (heures après l'application)	Dose (mg/kg)
Rat	6	0,046 ± 0,012	0,5	0,52
Chien	5	0,24 ± 0,043	22-4	0,5
Singe	2	0,67 ± 0,82	0,5;1	2,5

Distribution

Pour les concentrations sériques qui se situent entre 0,05 et 10 µg/ml, la liaison avec les protéines sériques est illustrée au Tableau 4.

Tableau 4 – Liaison du clobazam marqué au ¹⁴C avec les protéines sériques

Espèces	% de liaison	Intervalle mesuré
Rat	66 ± 2	0,05 à 10 µg/ml
Chien	83 ± 2	0,05 à 10 µg/ml
Singe	76 ± 3	0,05 à 10 µg/ml
Humain	85 ± 3	0,05 à 10 µg/ml

Métabolisme

Le clobazam est largement métabolisé et n'est pas excrété sous sa forme inchangée chez l'une ou l'autre des espèces étudiées.

Les deux changements chimiques les plus importants à survenir pendant le métabolisme du clobazam sont la désalkylation et l'hydroxylation. La désalkylation au niveau de l'azote 1, particulièrement prononcée chez le chien, ne diffère pas entre les 1,4 et 1,5-benzodiazépines. L'hydroxylation en position 3 qui s'observe avec les 1,4-benzodiazépines comme le diazépam ne se produit cependant pas avec le clobazam et pourrait aussi être une caractéristique des 1,5-benzodiazépines en général.

Élimination

Après une dose unique par voie orale ou intraveineuse, plus des deux tiers de la radioactivité associée au médicament se trouve dans les fèces; les chiens ont cependant excrété environ 3/4 de la radioactivité dans l'urine, sans égard à la voie d'administration. Chez les singes, l'excrétion se fait aussi principalement par l'urine; chez les trois espèces, l'excrétion rénale était aussi rapide que l'excrétion par le sang ou le plasma (Tableau 5). L'élimination était presque terminée après 48 heures chez toutes les espèces.

Tableau 5 – Excrétion après l'administration de clobazam marqué au ¹⁴C chez différentes espèces animales

Espèces	Voie d'administration	Dose mg/kg	Excrétion (% de la dose administrée)		
			Urine	Fèces	Résidu
Rat	Voie intraveineuse	0,1	27 ± 1	73 ± 6	100 ± 6
Rat	Voie orale	0,52	29 ± 6	71 ± 7	100 ± 1
Chien	Voie intraveineuse	0,1	78 ± 9	28 ± 4	106 ± 2
Chien	Voie orale	0,5	74 ± 5	28 ± 2	192 ± 3
Singe	Voie orale	2,5	61 ± 14	Aucune donnée	

Dans plusieurs études, le clobazam a démontré une activité contre les convulsions à des doses qui se situaient normalement sous celles qui causent des troubles de l'activité motrice (voir le Tableau 2). Cette séparation s'observe également avec le N-desméthylclobazam. L'avantage du clobazam en comparaison avec les 1,4-benzodiazépines est que les activités motrices sont touchées uniquement après des doses très élevées et considérablement supérieures à celles requises pour induire une activité tranquillisante et anti-agressive. Chez les études animales, le clobazam n'a pas d'effet marqué sur le système cardiovasculaire, la respiration ou l'excrétion.

TOXICOLOGIE

Toxicologie aiguë

Chez la souris, la DL₅₀ orale allait de 640 à 1 101 mg/kg, la toxicité intrapéritonéale apparaissait entre 289 et 615 mg/kg et la toxicité sous-cutanée apparaissait entre 2 250 et 2 500 mg/kg. Chez

le rat, la DL₅₀ orale était de 6 000 mg/kg, la DL₅₀ intrapéritonéale allait de 740 à 1 526 mg/kg et la toxicité sous-cutanée était > 5 000 mg/kg. Chez le lapin, la DL₅₀ orale était de 320 mg/kg tandis qu'elle n'était que 109 mg/kg chez le cobaye. Les signes présents pendant les essais de toxicité aiguë étaient une somnolence, une prostration, une réduction de la motilité spontanée, une respiration irrégulière, une ataxie, des tremblements, des convulsions, une perte du réflexe de redressement et une réduction de la température corporelle. C'étaient les signes les plus souvent observés chez les animaux empoisonnés mortellement.

Toxicité chronique

Du clobazam a été administré à des rats via leur alimentation ou par gavage à des doses de 0, 4, 12, 20, 25, 35, 100, 200, 400, 600 et jusqu'à 1 000 mg/kg de poids corporel/jour pendant des périodes allant de 6 à 18 mois. À une dose de 100 mg/kg pendant 6 mois, on a observé un léger retard de croissance transitoire chez les mâles et une légère anémie ainsi qu'une légère leucocytose transitoires chez les femelles. On a noté une réduction dose-dépendante de l'activité spontanée à l'intervalle posologique de 12 à 1 000 mg/kg de poids corporel par jour, et, dans le groupe recevant la dose élevée, une réduction du gain de poids, une dépression respiratoire et une hypothermie. Des signes comprenant une piloérection, une position latérale, une chute de température corporelle, une dépression et un décès ont été observés chez 4 animaux traités avec 100 mg/kg, 3 animaux traités avec 400 mg/kg et un animal témoin pendant la période de traitement. Des animaux traités avec 100 mg/kg pendant 2 semaines, 200 mg/kg jusqu'à la 36^e semaine et enfin 600 g/kg pendant la durée de l'étude de 18 mois ont présenté des hausses dose-dépendantes des lésions hépatiques, thyroïdiennes et microscopiques composées de dépôts éosinophiliques dans les tubules contournés proximaux des femelles et des granules jaunes dans le foie des mâles et des femelles. Les dépôts éosinophiles étaient accompagnés d'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse.

Le clobazam a été administré à des chiens beagle à des doses de 0, 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/kg pendant des périodes allant de 6 à 12 mois. Des symptômes dose-dépendants ont été notés et comprenaient une sédation, une ataxie, de légers tremblements, une somnolence, des vomissements, des convulsions et une hausse progressive de la phosphatase alcaline sérique. Une importante hausse du poids du foie a été observée chez les mâles et les femelles à la dose de 80 mg/kg pendant 6 mois. Dans l'étude de 12 mois utilisant des doses de 0, 5, 10 et 40 mg/kg, une accumulation accrue et dose-dépendante de pigments dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer a été observée dans le groupe recevant 5 mg/kg. Dans une autre étude de 12 mois où l'on a administré une dose de 0, 2,5 et 5 mg/kg, des granules jaunes ont été trouvés dans les cellules épithéliales des tubules contournés proximaux des animaux du groupe recevant 5 mg/kg après un an. Les études ont démontré que les convulsions sont observées le deuxième et le troisième jour après l'arrêt soudain du médicament.

Des décès ont été observés (9 et 2, respectivement) dans l'étude d'un an où des doses de 0, 5, 10 et 40 mg/kg de clobazam ont été utilisées et dans l'étude de 6 mois où des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg ont été utilisées, mais la cause exacte n'a pas pu être établie avec certitude. Les animaux ont cependant éprouvé des convulsions accompagnées d'écume à la bouche pendant la période de traitement.

Dans une étude spéciale, le clobazam a été administré par voie orale à des groupes de 2 chiens beagle (un mâle et une femelle) à des doses allant de 0 jusqu'à 40 mg/kg par jour pendant 16 mois. Les symptômes de sevrage ont été évalués au-delà du quatrième mois de traitement après l'interruption des médicaments, à plusieurs occasions, pendant 1 à 9 jours. L'incidence et la gravité des symptômes de sevrage étaient liées à la durée du traitement et à la plus grande susceptibilité de la chienne par rapport au chien.

Les symptômes de sevrage comprenaient des tremblements, une respiration accélérée, des convulsions toniques et cloniques violentes, une salivation abondante, de l'écume à la bouche, une ptose, une sédation, de l'ataxie, des mouvements stéréotypés, un souffle court et une morsure de la langue. Les symptômes s'estompaient habituellement après la reprise du médicament.

Le N-desméthylclobazam a été administré par voie orale à des groupes de 2 chiens beagle (un mâle et une femelle) à des doses allant de 0 jusqu'à 40 mg/kg par jour pendant 12 mois.

Après 48 heures de sevrage du médicament, des symptômes se sont manifestés et consistaient en de courtes convulsions toniques-cloniques et des tremblements relativement persistants chez le chien, tandis que la chienne n'a présenté que des tremblements relativement persistants.

Le clobazam a été administré à des singes rhésus par gavage à des doses de 0, 2,5, 7,1 et 20 mg/kg pendant 52 semaines. Des symptômes dose-dépendants semblables à ceux notés chez les chiens l'ont également été chez les singes. Il s'agissait de sédation, de somnolence, d'ataxie et de tremblements légers. On a constaté une légère réduction du rythme cardiaque aux doses de 2,5 et 7,1 mg/kg. Une sédation a également été observée à une dose de 7,1 mg/kg. Un mâle est décédé dans un coma.

Des signes de sevrage se sont manifestés le deuxième jour et comprenaient une agressivité, une piloérection, une agitation, un appétit faible et une position de décubitus inhabituelle. Ces signes de sevrage sont disparus après une réadministration de clobazam.

Chez les souris, le clobazam a été associé à des hépatomes chez les mâles ayant reçu une dose élevée. Chez le rat, une incidence accrue d'adénomes thyroïdiens a été observée chez les mâles. On a relevé trois tumeurs malignes : deux (mâle et femelle) dans la thyroïde, et une (femelle) dans le foie (voir la section TOXICOLOGIE, Cancérogénicité). La pertinence de ces découvertes pour l'humain n'a pas été établie.

Reproduction et tératologie

Le clobazam a été administré à des rats et des souris à des doses orales pouvant aller jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant 60 jours, pendant l'accouplement, tout au long de la grossesse et 21 jours pendant le développement post-natal des petits. Aucun effet sur la fertilité chez les mâles et femelles et aucun effet sur la grossesse ou le déroulement de la mise bas n'a été observé chez la souris à une dose de 200 mg/kg/jour et chez le rat à une dose de 85 mg/kg/jour. Chez le rat, les petits se sont développés normalement et leur comportement pendant la période de lactation n'avait rien d'anormal. Chez la souris, les portées étaient de taille normale, mais un taux de mortalité dose-dépendant pour les fœtus a été observé dans le groupe posologique le plus

élevé (200 mg/kg). Dans ces portées, les mères n'ont pas sectionné le cordon ombilical et n'ont ni nettoyé ni allaité les petits. Cette anomalie chez les mères pourrait avoir été induite par le composé après la parturition. Le poids du foie a augmenté à la dose la plus élevée (200 mg/kg).

Cancérogénicité

Des études sur le pouvoir carcinogène ont été menées chez la souris et le rat.

Des doses de 0, 4, 20 et 100 mg/kg de clobazam ont été administrées tous les jours dans l'alimentation de groupes de 60 souris mâles et 60 souris femelles CD-1 pendant 80 semaines.

Étant donné que les membres du groupe de mâles se battaient entre eux, les animaux mâles du groupe recevant 100 mg/kg/jour ont été associés à un sous-groupe de 43 animaux de rechange. Neuf semaines après le début de l'étude, il a été nécessaire d'ajouter un deuxième sous-groupe de 42 animaux de rechange.

Les mâles du sous-groupe de rechange traités avec une dose de 100 mg/kg/jour présentaient plus de changements néoplasiques (8,3 %) (hépatomes) que les témoins (1,7 %) et les autres souris mâles traitées.

Le clobazam a été administré tous les jours dans l'alimentation à des doses de 0, 4, 20 et 100 mg/kg/jour à des groupes de 60 rats mâles et 60 rats femelles CD pendant 104 semaines.

Les lésions macroscopiques observées à la nécropsie consistaient en une pâleur du foie et une augmentation de volume de la glande thyroïde chez les mâles ayant reçu une dose de 100 mg/kg/jour. Les changements histopathologiques non néoplasiques associés au traitement comprenaient une incidence accrue d'hyperplasie endométriale, d'hyperplasie endométriale kystique, de polypes endométriaux et des zones polypoïdes chez les femelles traitées avec une dose de 100 mg/kg/jour.

Les changements à la thyroïde comprenaient une hausse du taux d'adénomes des cellules folliculaires chez les mâles (21,7 % vs 5,7 % chez les témoins) traités avec une dose de 100 mg/kg/jour et un carcinome folliculaire chez un mâle (1,7 %) de ce groupe.

Un rat mâle du groupe recevant 100 mg/kg/jour (1,7 %) et un rat femelle du groupe recevant 20 mg/kg/jour (1,7 %) avaient un carcinome squameux dans la glande thyroïde. Au niveau du foie, les changements comprenaient une hausse de l'hyperplasie focale chez les femelles traitées avec une dose de 20 mg/kg/jour (11,7 %) ou 100 mg/kg/jour (6,7 %). L'hyperplasie des nodules a augmenté chez les femelles traitées avec une dose de 100 mg/kg/jour (3,3 % vs 1,7 % chez les témoins). Un carcinome hépatocellulaire a été découvert chez une femelle décédée (1,7 %) traitée avec une dose de 20 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie

1. Taeuber K, Badian M, Brettel HF, et coll. Kinetic and dynamic interaction of clobazam and alcohol. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7:91S-97S.
2. Barzaghi F, Fournex R, Mantegazza P. Pharmacological and toxicological properties of clobazam (1-phenyl-5-methyl-8-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-2,4-diketo-3H-1,5-benzodiazepine), a new psychotherapeutic agent. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 1973; 23: 683-686.
3. Fielding S, Hoffman I. Pharmacology of anti-anxiety drugs with special reference to clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 7S-15S.
4. Meldrum BS, Chapman AG. Benzodiazepine receptors and their relationship to the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27, suppl 1: 3-13.
5. Meldrum BS, Chapman AG, Horton RW. Clobazam: anticonvulsant action in animal models of epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 59S-60S.
6. Schutz E. Toxicology of clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 33S-35S.
7. Shenoy AK, Miyahara JT, Swinyard EA & Kupferberg HJ. Comparative anticonvulsant activity and neurotoxicity of clobazam, diazepam, phenobarbital and valproate in mice and rats. *Epilepsia* 1982, 23 (4):399-408.
8. Steru L, Chermat R, Millet B, Nico A and Simon P. Comparative study in mice of ten 1,4-benzodiazepines and of clobazam: anticonvulsant, anxiolytic, sedative and myorelaxant effects. *Epilepsia* 1986, 27, Suppl 1:14-17.
9. Redondo, P, Vicente, J, Espana, A, Subira, ML, De Felipe, L and Quintanilla, E. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. *British Journal of Dermatology* 1996, 135:999-1002.
10. Ertam, I, Sezgin, AO, Unal, I. Letter to the Editor - A case of Stevens Johnson syndrome triggered by combination of clobazam, lamotrigine, and valproic acid treatment. *The International Journal of Dermatology*, 2009, 48:98-99.

Cinétique et métabolisme

11. Rupp W, Badian M, Christ O, Hajdu P, Kulkarni RD, Taeuber K, Uihlein M, Bender R, Vanderbeke O. Pharmacokinetics of single and multiple doses of clobazam in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 51S-57S.
12. Volz M, Christ O, Kellner HM, Kuch H, Fehlhaber HW, Gantz D, Hajdu P, Cavagna F. Kinetics and metabolism of clobazam in animals and man. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 41S-50S.

Clinique

13. Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR et coll. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *B.M.J.* 286, 1983, 1246-1247.
14. Farrell K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27, suppl 1: 45-52.
15. Frey HH, Froscher W, Koella WP, Meinardi H. (Eds). Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 1986.
16. Robertson M. Current status of the 1,4- and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy: The place of clobazam. *Epilepsia* 1986; 27, suppl 1: 27-41.
17. Scott DF, Moffett A. On the anticonvulsant and psychotropic properties of clobazam - a preliminary study. *Epilepsia* 1986; 27, suppl 1: 42-44.
18. Shorvon SD. Benzodiazepines - clobazam. *Antiepileptic Drugs* 3rd Ed., Chapter 59. Eds: Levy R, Mattson R, Meldum B, Penry JK, Dreifuss FE. Raven Press, New York, 1989.
19. Taerber K, Badian M, Brettel HF, Royen TH, Rupp W, Sittig W, Vilhein M. Kinetic and dynamic interaction of clobazam and alcohol. *Brit Jour Clin Pharmacol* 7 (Suppl 1), 91S-97S.
20. Tinuper P, Aguglia U, Gastaut H. Use of clobazam in certain forms of status epilepticus and in startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1986; 27, suppl 1: 18-26.

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

INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT

FRISIUM^{MD} **(comprimés de clobazam)**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre (ou donner à votre enfant) FRISIUM et à chaque renouvellement de prescription. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne vous donne pas toutes les informations au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé à propos de votre affection médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements concernant FRISIUM.

Pour quelle maladie FRISIUM est-il utilisé?

FRISIUM est utilisé comme traitement d'appoint chez les patients dont l'épilepsie est pas bien maîtrisée avec leurs médicaments antiépileptiques actuels.

Comment FRISIUM fonctionne-t-il?

FRISIUM appartient à un groupe de médicaments appelés anticonvulsifs. Il agit dans le cerveau pour bloquer la propagation de l'activité convulsive.

Quels sont les ingrédients contenus dans FRISIUM?

Ingrédient médicamenteux : clobazam

Ingrédients non médicamenteux : amidon (maïs), dioxyde de silicium colloïdal, lactose, stéarate de magnésium et talc

FRISIUM est fourni dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés, 10 mg

N'utilisez pas FRISIUM si vous ou votre enfant :

- êtes allergiques au principe actif, le clobazam, ou à l'un des autres ingrédients.
- avez reçu un diagnostic de myasthénie grave.
- souffrez d'un glaucome par fermeture de l'angle (haute pression dans vos yeux).
- avez des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool.
- avez d'importantes difficultés à respirer.
- souffrez d'apnée du sommeil (pauses dans la respiration pendant votre sommeil).
- souffrez de troubles hépatiques graves.
- êtes dans le 1^{er} trimestre (premiers 3 mois) de votre grossesse. Évitez de devenir enceinte pendant la prise de FRISIUM. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées; dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement si vous devenez enceinte ou prévoyez devenir enceinte pendant le traitement.
- allaitez. si vous allaitez, vous devrez arrêter de le faire avant de commencer le traitement avec FRISIUM, étant donné que le clobazam se retrouve dans le lait maternel.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre FRISIUM ou de le donner à votre enfant. Mentionnez à votre professionnel de la santé tout problème de santé vous touchant ou touchant votre enfant, notamment si vous :

- avez déjà eu une éruption cutanée ou une réaction inhabituelle en prenant du clobazam ou tout autre médicament antiépileptique.
- êtes âgés de plus de 65 ans ou débilité (dans un état affaibli).
- avez reçu un diagnostic de facultés mentales diminuées en raison d'une maladie.
- prenez de l'alcool ou des drogues. Ne consommez pas d'alcool pendant la prise de FRISIUM.
- avez des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool. Si vous avez une dépendance aux drogues ou à l'alcool, FRISIUM peut augmenter cette dépendance.
- avez des antécédents de maladie mentale, de dépression et/ou de tentatives de suicide. FRISIUM augmente le risque de pensées suicidaires ou d'aggravation de la dépression.
- avez des problèmes au niveau des reins ou du foie. Votre professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose.
- avez des problèmes respiratoires.
- souffrez d'une faiblesse musculaire et/ou d'une ataxie spinale/cérébelleuse (mouvements non coordonnés soudains).
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. FRISIUM ne doit **pas** être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse et ne doit être pris qu'au cours des derniers stades si votre professionnel de la santé vous indique de le faire.
 - Si vous tombez enceinte pendant la prise de FRISIUM, parlez à votre professionnel de la santé de la possibilité de vous inscrire au Registre nord-américain des grossesses exposées aux antiépileptiques (NAAED). Ce registre a pour but de recueillir des renseignements au sujet de l'innocuité des antiépileptiques durant la grossesse. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1-888-233-2334. Les informations sur le registre se trouvent également sur le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.
- êtes en train d'accoucher. Prendre FRISIUM immédiatement avant ou pendant l'accouchement peut avoir un effet sur le nouveau-né.
- avez de la difficulté à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde). Une amnésie antérograde peut se présenter même si les antiépileptiques sont administrés dans l'intervalle posologique normal, mais c'est particulièrement le cas aux doses supérieures. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements inappropriés.
- avez pris FRISIUM pendant une longue période. Ce médicament pourrait alors ne pas fonctionner aussi bien qu'avant.
- prenez des contraceptifs.
 - FRISIUM peut rendre les contraceptifs hormonaux comme « la pilule » moins efficace.
 - Utilisez d'autres formes de contraception sûre et efficace lorsque vous prenez FRISIUM.
 - Vous devez utiliser d'autres formes de contraception jusqu'à la fin de votre cycle menstruel après l'arrêt du traitement.

Autres mises en garde à connaître :

- **Syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique :** FRISIUM peut provoquer des réactions cutanées graves qui peuvent se propager à votre bouche, vos lèvres, votre visage, vos mains, votre tronc, vos bras et vos jambes. Ces conditions peuvent menacer le pronostic vital. Cessez de prendre FRISIUM et contactez votre professionnel de la santé immédiatement si vous ou votre enfant souffrez d'une éruption cutanée ou de réactions cutanées graves. Cela comprend une desquamation de la peau, des démangeaisons, des rougeurs et des cloques sur les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux. Souvent, les réactions cutanées surviennent après 1 à 2 semaines de fièvre ou d'autres symptômes comme des maux de gorge, de la fatigue, des frissons et des maux de tête.
- **Conduite d'un véhicule ou opération d'une machine :** Attendez jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à FRISIUM avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière étant donné que ce médicament peut causer de la somnolence, des étourdissements et une faiblesse musculaire.
- Ne cessez pas de prendre FRISIUM soudainement. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de ce médicament peut entraîner une hausse des convulsions ou des symptômes de sevrage, comme des maux de tête, des troubles du sommeil, de l'anxiété, de la confusion et de l'irritabilité.

PENDANT le traitement avec FRISIUM, parlez à votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant développez :

- Des pensées suicidaires ou d'automutilation

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous ou votre enfant prenez, y compris toutes les drogues, toutes les vitamines, tous les minéraux, tous les suppléments naturels et tous les produits de médecine douce.

Les substances suivantes peuvent interagir avec FRISIUM :

- Les contraceptifs hormonaux (comme « la pilule »).
- Les autres médicaments antiépileptiques (comme la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, le phénobarbital).
- Les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme le fluconazole).
- Les antidépresseurs (comme la fluvoxamine).
- La ticlopidine, utilisée pour prévenir les caillots sanguins et aider à prévenir les AVC et les crises cardiaques.
- L'oméprazole, utilisé pour réduire l'acidité gastrique.
- D'autres médicaments qui affectent le système nerveux (comme les antipsychotiques, les antihistaminiques qui vous rendent somnolent, les anesthésiques, les autres sédatifs comme les somnifères).

- Le lithium, utilisé pour traiter la maladie bipolaire.
- Les narcotiques (puissants analgésiques). Une dépendance accrue peut se produire.
- Les myorelaxants et l'oxyde nitreux (des produits souvent utilisés lors d'une chirurgie ou pendant des interventions dentaires). FRISIUM peut prolonger leurs effets.
- L'alcool.

Comment prendre FRISIUM :

FRISIUM est un comprimé à prendre par la bouche. Les comprimés peuvent être pris en entier ou coupés en deux le long du trait de coupe.

Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas vous-même la dose prescrite. Si vous pensez que l'effet du médicament est trop faible ou trop fort, parlez-en à votre professionnel de la santé.

N'arrêtez pas de prendre FRISIUM sans parler à votre médecin ou à votre professionnel de la santé. Arrêter de prendre un médicament contre les convulsions peut provoquer subitement des problèmes graves, y compris des crises convulsives qui ne s'arrêtent pas. Votre professionnel de la santé vous dira si et quand vous ou votre enfant pouvez arrêter de prendre ce médicament.

Si la dose quotidienne de FRISIUM doit être divisée, la partie la plus grande doit être prise le soir (jusqu'à 30 mg peuvent être pris en une seule dose le soir).

Si vous ou votre enfant prenez FRISIUM pendant une période prolongée, votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins réguliers afin d'évaluer votre fonction hépatique, thyroïdienne et rénale.

Dose habituelle :

Adultes : La dose initiale est de 5 à 15 mg/jour avec une augmentation progressive jusqu'à une dose quotidienne maximale de 80 mg si nécessaire.

Enfants âgés de 2 à 16 ans : La dose initiale est de 5 mg/jour, ce qui peut être augmenté à des intervalles de 5 jours jusqu'à une dose quotidienne maximale de 40 mg/jour si nécessaire.

Nourrissons de moins de 2 ans : La dose est basée sur le poids corporel et sera déterminée par votre professionnel de la santé.

Les patients âgés (> 65 ans), les patients souffrant de problèmes rénaux, hépatiques ou respiratoires, d'une faiblesse musculaire ou d'étourdissements et d'une instabilité lors de la marche (ataxie spinale ou cérébelleuse) et les patients qui sont des métaboliseurs lents des médicaments antiépileptiques (métaboliseurs lents du CYP2C19) pourraient devoir prendre des doses inférieures.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou votre enfant avez pris trop de FRISIUM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Si vous ou votre enfant avez pris une dose trop élevée de FRISIUM, vous pourriez devenir somnolent, confus et léthargique. Vous pourriez avoir du mal à marcher, réagir, respirer ou rester éveillé, ou éprouver une chute de tension artérielle. Un coma ou la mort sont également possibles. La prise d'alcool ou d'autres médicaments qui affectent votre système nerveux en même temps que FRISIUM augmente le risque de décès. Si l'effet du surdosage de FRISIUM s'estompe, vous pourriez être excité et agité.

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant oubliez une dose de FRISIUM, prenez-la aussi tôt que vous constatez l'oubli. Si le temps de prendre votre prochaine dose approche, prenez simplement votre prochaine dose, sans compenser pour la dose oubliée. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de FRISIUM?

Voici une liste non exhaustive des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez éprouver lors de la prise de FRISIUM. Si vous ou votre enfant éprouvez des effets secondaires non mentionnés ici, contactez votre professionnel de la santé. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les effets secondaires associés à l'utilisation de FRISIUM les plus fréquents sont les suivants :

- Somnolence, sensation de fatigue
- Étourdissements

Effets secondaires fréquents :

- Perte de la coordination
- Nervosité
- Vision trouble
- Gain de poids

Autres effets secondaires :

- Céphalées
- Tremblements
- Temps de réaction allongé, faiblesse musculaire
- Confusion, désorientation, difficulté à parler, transe, diminution de la réponse
- Constipation, modifications de l'appétit, nausées, vomissements, ballonnements, sécheresse buccale, difficulté à avaler
- Salivation
- Difficulté à uriner, infection de la vessie
- Fièvre

- Température corporelle inférieure à la normale
- Congestion nasale (nez bouché)
- Éruption cutanée

Les effets secondaires suivants surviennent après la prise de FRISIUM pendant longtemps ou d'une dose élevée, mais ils sont réversibles : élocution lente ou difficile, démarche et autres fonctions musculaires instables, troubles de la vision, gain de poids et perte de libido.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme/Effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	En cas d'effet sévère uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENTS			
Difficulté à s'endormir ou à dormir		√	
Troubles psychiatriques (symptômes comme une irritabilité, des sautes d'humeur, une agitation, de l'anxiété, de l'agressivité, de l'animosité, des délires, des changements dans la pensée)		√	
Cauchemars		√	
Hallucinations : voir et entendre des choses qui ne sont pas réelles		√	
Des pensées suicidaires ou d'automutilation			√
Spasmes musculaires fréquents		√	
Pneumonie/pneumonie de déglutition, bronchite (symptômes comme une toux, de la fièvre, des difficultés respiratoires, des frissons)		√	
RARES			
Réaction cutanée sérieuse (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : toute combinaison d'une éruption cutanée qui démange, de rougeurs, de cloques et de desquamation de			√

la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux. Vous pourriez également souffrir de fièvre, de maux de gorge, de fatigue, de frissons, de maux de tête, d'une toux, de courbatures ou de douleurs articulaires.			
TRÈS RARES			
Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • Enflure au niveau des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge ou de la bouche accompagnée par une difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes d'une réaction anaphylactique et d'un œdème de Quincke) • Éruptions cutanées, fièvre, enflure des ganglions (ganglions lymphatiques) ainsi que douleurs musculaires et articulaires (signes de réactions d'hypersensibilité) • Éruptions cutanées rouges et formées de taches qui peuvent s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées et de pertes d'appétit (signes de lupus systémique) 			√
INCONNU			
Modifications des numérations et des types de cellules sanguines (symptômes comme une fatigue inexplicée, une faiblesse, un essoufflement, et, parfois, une sensation d'évanouissement imminent, des ecchymoses, des saignements de		√ Vous devez en parler à votre professionnel de la santé, qui pourrait vouloir effectuer un test sanguin	

nez, des maux de gorge ou des infections)			
Amnésie antérograde (symptômes comme une perte de la capacité à créer de nouveaux souvenirs, un comportement inapproprié)		√	
Dépression respiratoire (symptômes comme une respiration faible, peu profonde et lente)			√

Si vous ou votre enfant éprouvez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas ici ou qui devient assez gênant pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faites une déclaration en ligne à [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphonez au 1-866-234-2345 (sans frais);
- Envoyez un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur :
 - par télécopieur, au 1-866-678-6789 (sans frais);
 - par la poste, au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada, Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes d'adresse pré-affranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles auprès de [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation :

Les comprimés de FRISIUM doivent être conservés dans leur contenant d'origine à la température de la pièce, entre 15 et 30 °C.

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

Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur FRISIUM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie de produit complète rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme également les informations concernant le médicament à l'intention du patient sur le [site Web de Santé Canada \(http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php\)](http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php), sur le site Web du fabricant, www.lundbeck.com, ou en téléphonant au +1 866 880-4636.

Ces renseignements étaient à jour au moment de la dernière date de révision indiquée ci-dessous; des renseignements plus récents pourraient être disponibles auprès du fabricant.

Ce dépliant a été rédigé par Lundbeck.

Importé et distribué par : C.R.I., Dundas, Ontario, Canada L9H 7P3
Pour : Lundbeck, Deerfield, IL 60015, États-Unis



^{MD} Marque de commerce déposée de Lundbeck

Dernière révision : 15 juin 2015