

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 CLOBAZAM - 10

Comprimés de clobazam

Norme Pro Doc

10 mg

Anticonvulsivant

Comme traitement adjuvant

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION:
14 juin 2016

Numéro de contrôle : 194850

NOM DU MÉDICAMENT

 CLOBAZAM -10
Comprimés de clobazam
10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anticonvulsivant comme traitement adjuvant

PARTIE I : INFORMATION POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

MODE D'ACTION

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

En règle générale, le mode d'action antiépileptique du clobazam est probablement en grande partie analogue à celui des benzodiazépines-1,4. Les différences entre le clobazam (une benzodiazépine-1,5) et les benzodiazépines-1,4 quant à l'efficacité thérapeutique et à la neurotoxicité peuvent être attribuables à une variation dans le degré d'action agoniste au niveau d'un récepteur ayant une grande affinité pour les benzodiazépines ou à une action relative différente au niveau des récepteurs ayant une grande ou une faible affinité pour les benzodiazépines.

En ce qui concerne le mode d'action, il est probable que les modifications de la fonction de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) en tant qu'important neurotransmetteur inhibiteur sont à la base des effets pharmacologiques des benzodiazépines. Des études électro physiologiques ont démontré que les benzodiazépines potentialisent la transmission GABAergique à tous les niveaux de l'axe cérébrospinal, notamment la moelle épinière, l'hypothalamus, l'hippocampe, le locus niger, le cortex cérébelleux et le cortex cérébral. Les changements déclenchés par l'interaction du GABA avec ses récepteurs sont accentués par les benzodiazépines, ce qui cause une baisse de la vitesse de décharge des neurones critiques dans plusieurs régions du cerveau.

À l'instar de toutes les benzodiazépines, l'absorption orale du clobazam est rapide et complète et s'effectue dans une proportion d'au moins 87 %. La biodisponibilité relative du clobazam en comprimés ou en solution (dans le propylène glycol) ne présente pas de différence significative. À la suite de l'administration d'une dose unique de 20 mg de clobazam, on a observé une variabilité marquée entre les sujets quant à la concentration plasmatique maximale (de 222 à 709 ng/ml)

après 0,25 à 4 heures. L'ingestion d'aliments en même temps que la prise du médicament a des effets variés sur la vitesse d'absorption.

Le clobazam est fortement lipophile et rapidement distribué dans les lipides et la matière grise du cerveau. Moins de 1 à 4 heures après son administration, il s'est accumulé dans la matière blanche et est alors largement redistribué. Le volume de distribution est important. Le clobazam se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 85 % à 91 %.

Après l'administration orale du clobazam marqué au ^{14}C chez l'humain, environ 90 % de la radioactivité est récupérée dans l'urine. Le clobazam subit un métabolisme considérable et n'est excrété sous forme inchangée par aucune des espèces étudiées. Le clobazam est principalement métabolisé dans le foie et doit subir une désalkylation et une hydroxylation avant de se conjuguer. Les principaux métabolites présents dans le plasma sont le N-desméthylclobazam et le 4-hydroxyclobazam. On trouve également le 4-hydroxy-N-desméthylclobazam en quantités moindres.

Le N-desméthylclobazam est un métabolite actif. Lors de l'administration d'une dose unique de 30 mg de clobazam, le métabolite atteint sa concentration plasmatique maximale en 24 à 72 heures. La demi-vie du N-desméthylclobazam est beaucoup plus longue (42 heures en moyenne; écart de 36 à 46 heures) que celle du clobazam (18 heures en moyenne; écart de 10 à 30 heures).

La demi-vie du clobazam augmente avec l'âge du patient. Ainsi, après l'administration orale du médicament chez les patients âgés, on tend à observer une diminution de la clairance, un prolongement de la demi-vie terminale de même qu'une augmentation du volume de distribution. Lors de l'administration de doses multiples, ces variations pourraient se traduire par une accumulation plus importante du médicament que celle observée chez les sujets plus jeunes. L'effet de l'âge sur les profils de clairance et d'accumulation du clobazam semble également s'appliquer au métabolite actif (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

La présence d'une hépatopathie peut altérer le métabolisme du clobazam et sa liaison aux protéines, modifiant de ce fait sa concentration plasmatique. Chez les patients atteints d'une affection hépatique grave, on observe une augmentation du volume de distribution et un allongement de la demi-vie terminale du clobazam (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la concentration plasmatique de clobazam est réduite, possiblement en raison d'une mauvaise absorption du médicament. La demi-vie terminale est en grande partie indépendante de la fonction rénale (voir PRÉCAUTIONS).

Aucune étude n'a encore démontré qu'il existait vraiment une corrélation entre les concentrations sériques de clobazam ou de N-desméthylclobazam et l'efficacité du clobazam. La plupart des rapports indiquent une absence de corrélation, ou une très faible corrélation, entre la dose de clobazam, ou les concentrations sanguines, et ses effets cliniques. Les concentrations sanguines thérapeutiques du clobazam se situent entre 50 ng et 300 ng/ml, l'écart correspondant pour le N-desméthylclobazam étant de 1 000 à 4 000 ng/ml. Les concentrations sériques nécessaires à l'apparition d'effets anticonvulsivants sont inconnues, mais il semblerait que l'écart thérapeutique soit de l'ordre des chiffres mentionnés ci-dessus. Comme les concentrations sanguines du N-desméthylclobazam sont de 10 à 20 fois plus élevées que celles du clobazam, et que ce métabolite a aussi des effets anticonvulsivants, il pourrait être plus important pour l'efficacité antiépileptique du clobazam que le composé mère lui-même.

Sept études réalisées à double insu ont porté sur l'administration du clobazam comme traitement adjuvant par rapport à un placebo au cours d'un traitement antiépileptique établi; le clobazam s'est avéré significativement supérieur au placebo.

Biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, croisée en deux phases, randomisée, à dose unique a été menée à jeun chez des hommes volontaires en bonne santé. Les résultats obtenus avec 18 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. On a mesuré et comparé la vitesse et l'amplitude d'absorption du clobazam après l'administration d'une dose orale unique (2 comprimés à 10 mg) de CLOBAZAM (clobazam) (Pro Doc Ltée) et de Frisium® (clobazam) (Hoechst Marion Roussel).

Les paramètres pharmacocinétiques moyennés de dix-huit sujets ayant terminé l'étude figurent au tableau suivant :

Résumé des données de biodisponibilité comparative Clobazam (Une dose unique de 20 mg : 2 comprimés à 10 mg) Données mesurées à jeun				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 (%)
	Test*	Référence†		
ASC ₇₂ (ng · hr/mL)	7 369,02 7585,4 (24,5)	7 271,25 7 505,0 (25,5)	101,34 %	98 - 105
ASC _{inf} (ng · h/ml)	8 586,73 9 077,1 (34,4)	8 376,26 8 839,5 (33,1)	102,51 %	98 - 108
C _{max} (ng/ml)	333,0665 339,025 (18,9)	418,5879 426,272 (19,2)	79,57 %	74 - 86
T _{max} § (h)	2,514 (51,2)	1,597 (65,3)		
T _{1/2} § (h)	25,937 (51,9)	25,026 (47,4)		

* Clobazam (clobazam) en comprimés à 10 mg (pour Pro Doc Ltée)
† Frisium® est fabriqué par Hoechst Marion Roussel et a été acheté au Canada.
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

INDICATIONS

CLOBAZAM (clobazam) s'est avéré un traitement adjuvant précieux chez les épileptiques dont l'état n'est pas stabilisé de façon satisfaisante par le traitement anticonvulsivant utilisé.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de CLOBAZAM (clobazam) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au clobazam ou à ses excipients
- myasthénie grave (risque d'aggravation de la faiblesse musculaire)
- glaucome à angle fermé

- antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool (risque accru de pharmacodépendance)
- insuffisance respiratoire grave
- apnée du sommeil (risque d'aggravation)
- insuffisance hépatique grave (risque de déclenchement d'une encéphalopathie)
- premier trimestre de grossesse ou allaitement (voir MISES EN GARDE)

MISES EN GARDE

Chez la personne âgée

Le clobazam doit être administré avec prudence aux personnes âgées ou affaiblies et à celles qui présentent des syndromes organiques cérébraux. Le traitement doit être amorcé à la dose la plus faible possible (voir ACTIONS et PRÉCAUTIONS).

Potentialisation des effets médicamenteux

Il existe un risque d'effets additifs liés à l'association de CLOBAZAM avec de l'alcool ou avec des déprimeurs du système nerveux central. De plus, la consommation concomitante d'alcool peut accroître les taux sériques du clobazam de 50 %.

Les patients doivent donc être prévenus de s'abstenir de prendre de l'alcool pendant le traitement par clobazam en raison du risque accru de sédation et d'autres effets indésirables (voir CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Dépendance physique et psychologique

Il existe un risque bien établi de dépendance physique et psychologique associé à la prise des benzodiazépines. La prudence est de rigueur lorsque le clobazam doit être administré à des sujets qui sont enclins aux abus ou qui pourraient décider d'eux-mêmes d'augmenter la posologie. De tels malades doivent être surveillés de près (voir PRÉCAUTIONS).

Comme dans le cas des autres benzodiazépines, les avantages thérapeutiques doivent toujours être évalués en considérant le risque d'accoutumance et de dépendance lié à l'usage prolongé.

Un phénomène de rebond ou un syndrome de sevrage peut se manifester à l'interruption du traitement par clobazam; il faut donc en cesser l'administration graduellement après une utilisation prolongée (voir PRÉCAUTIONS).

Emploi pendant la grossesse, l'allaitement et la période périnatale

Le clobazam traverse la barrière placentaire. Plusieurs études indiquent la possibilité d'une augmentation du risque de malformations congénitales liée à l'utilisation de tranquillisants mineurs (chlordiazépoxyde, diazépam et méprobamate) pendant le premier trimestre de la grossesse. Le clobazam ne doit pas être administré au cours du premier trimestre de la grossesse. Aux stades plus avancés de la grossesse, le médicament ne doit être administré qu'en cas d'absolue nécessité. Si le clobazam est prescrit à une femme en mesure de procréer, il faut l'avertir de consulter son médecin quant à la possibilité d'interrompre le traitement si elle désire devenir enceinte ou si elle pense l'être.

Comme le médicament passe dans le lait maternel, l'allaitement naturel devrait être interrompu pendant un traitement par le clobazam.

L'administration de doses élevées de clobazam immédiatement avant ou pendant l'accouchement peut provoquer une hypothermie, une hypotonie, une dépression respiratoire et de la difficulté à boire chez le nouveau-né. En outre, les enfants dont la mère a pris des benzodiazépines pendant de longues périodes au cours des derniers stades de sa grossesse peuvent présenter une dépendance physique et être exposés à un syndrome de sevrage au cours de la période postnatale.

Amnésie antérograde

Il est établi qu'une amnésie antérograde peut survenir même lors de l'administration de doses normales de benzodiazépines, mais particulièrement lorsqu'elles sont administrées à des doses élevées. L'amnésie peut être associée à un comportement inapproprié.

Utilisation chez des patients atteints de dépression ou de psychose

L'utilisation de clobazam n'est pas recommandée chez les patients atteints de troubles dépressifs ou de psychose (voir PRÉCAUTIONS).

Augmentation du risque de pneumonie

Il est reconnu que les patients souffrant d'épilepsie présentent un 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 le clobazam, 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 clobazam (voir les sections PRÉCAUTIONS, RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRÉCAUTIONS

Conduite automobile et activités dangereuses :

Le clobazam exerce un effet dépressif léger sur le système nerveux central. Dans des conditions expérimentales, la diminution de la vigilance a été moins prononcée après l'administration de doses thérapeutiques de clobazam qu'après celle d'autres benzodiazépines. Toutefois, même s'il est administré selon le mode d'emploi, le clobazam peut modifier la vigilance au point de nuire à la conduite automobile ou à la capacité de manœuvrer de la machinerie, à plus forte raison s'il est pris avec de l'alcool. Par conséquent, les malades doivent être avertis des risques liés à la conduite automobile, à la manipulation de machines ou à tout autre type d'activité pouvant présenter un danger, surtout pendant la période d'ajustement de la dose, jusqu'à ce qu'il soit clairement établi que le médicament ne cause pas de somnolence, d'étourdissements ni de faiblesse musculaire.

Emploi chez la personne âgée

Il a été établi que les personnes âgées et affaiblies, ou celles qui présentent des syndromes organiques cérébraux, sont sujettes à l'effet dépressif des benzodiazépines sur le SNC, même après l'administration de doses réduites. Cet effet dépressif sur le SNC peut se manifester par de l'ataxie, une sédation exagérée et de l'hypotension. Le médicament doit donc être administré avec prudence à ces personnes, tout particulièrement si une chute de la tension artérielle risque d'entraîner des complications cardiaques. Les doses initiales doivent être faibles et augmentées graduellement en fonction de la réponse du malade, afin d'éviter la sédation excessive, les troubles neurologiques et d'autres effets indésirables possibles. Après un traitement prolongé par les benzodiazépines, de très rares cas d'altération de la conscience associée à des

troubles respiratoires ont été signalés, en particulier chez des malades âgés; cet effet a parfois persisté pendant une période assez longue (voir MODE D'ACTION).

Dépendance

Clobazam ne doit pas être administré aux personnes sujettes aux toxicomanies. La prudence est de mise quant à l'administration de clobazam aux personnes sujettes à une dépendance psychologique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Ce risque est présent même lors de la prise quotidienne de clobazam pendant seulement quelques semaines, et s'applique non seulement aux abus éventuels liés à des doses particulièrement élevées, mais également à la plage des doses thérapeutiques. On observe une augmentation du risque de dépendance chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de toxicomanie. On doit surveiller étroitement ces patients ainsi que ceux qui pourraient décider d'eux-mêmes d'augmenter la posologie (voir MISES EN GARDE).

Un phénomène de rebond ou un syndrome de sevrage peut se manifester à l'interruption du traitement par les benzodiazépines, surtout lors du retrait brusque du médicament.

Le phénomène de rebond se caractérise par une réapparition, sous une forme plus marquée, des symptômes qui ont initialement mené à l'administration d'un traitement par le clobazam (c.-à-d. des crises épileptiques). Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions comme des changements de l'humeur, de l'anxiété ou des troubles du sommeil et de l'agitation.

Une fois qu'une dépendance physique s'est établie, l'interruption brutale du traitement par le clobazam entraînera des symptômes de sevrage pouvant comprendre : céphalées, insomnie, troubles du sommeil, augmentation de la fréquence des rêves, agitation, tension, affaiblissement intellectuel, confusion, anxiété extrême, excitabilité, irritabilité, nervosité, déréalisation, dépersonnalisation, hallucinations et psychoses symptomatiques (p. ex., délire de sevrage), engourdissements et fourmillements dans les extrémités, douleurs musculaires, tremblements, transpiration, diarrhée, crampes abdominales, vomissements, nausées, hyperacousie, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, convulsions et crises épileptiques.

Comme dans le cas des autres benzodiazépines, il est important d'interrompre graduellement le traitement par le clobazam (voir MISES EN GARDE).

Tolérance

Une perte partielle ou totale d'efficacité anticonvulsivante du clobazam a été décrite chez des malades traités pendant de longues périodes. Il n'y a aucune définition absolue ou universelle pour ce phénomène et les rapports sur son développement varient beaucoup.

Le succès du clobazam dans le traitement intermittent de l'épilepsie cataméniale laisse croire qu'un traitement intermittent permet de diminuer la tolérance, mais aucun suivi de longue durée n'a été rapporté. Aucune étude n'a permis de déterminer ou de prévoir quels malades étaient les plus sujets à développer une tolérance ou à quel moment cette tolérance pourrait apparaître.

Emploi en présence de troubles mentaux et affectifs

Il faut prendre en compte le fait que les personnes qui souffrent de troubles émotifs, particulièrement les personnes dépressives, peuvent présenter des tendances suicidaires. Des mesures de protection et un traitement approprié peuvent se révéler nécessaires et devront, le cas échéant, être institués sans délai. L'emploi des benzodiazépines peut révéler une dépression préexistante.

Comme l'utilisation des benzodiazépines chez les psychotiques peut entraîner de l'excitation et d'autres réactions paradoxales, le clobazam ne doit pas être administré aux personnes qui ont des tendances psychotiques.

Emploi en présence d'insuffisance rénale ou hépatique

L'emploi du clobazam est contre-indiqué chez les patients atteints d'une dysfonction hépatique grave. On observe une augmentation de la réponse au clobazam et de la vulnérabilité aux effets indésirables lorsque la dysfonction hépatique est moins importante, de même que chez les patients qui présentent une insuffisance rénale. Dans ces cas, les doses initiales doivent être faibles et augmentées progressivement en exerçant une surveillance étroite (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi en présence d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique

L'emploi du clobazam peut entraîner une dépression respiratoire, surtout s'il est administré à des doses élevées. Par conséquent, une insuffisance respiratoire peut survenir ou s'aggraver, principalement chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (p. ex., les

patients souffrant d'asthme bronchique) ou qui présentent des lésions cérébrales. Des cas de pneumonie par aspiration et de pneumonie ont été signalés avec l'utilisation de clobazam. L'emploi du clobazam est contre-indiqué en présence d'insuffisance respiratoire grave ou d'apnée du sommeil. Chez les patients qui souffrent d'une insuffisance respiratoire aiguë ou chronique moins marquée, on doit surveiller la fonction respiratoire. Une réduction de la dose du médicament peut également se révéler nécessaire (voir MISES EN GARDE, CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Emploi en présence de faiblesse musculaire ou d'ataxie spinale ou cérébelleuse

Le clobazam peut provoquer une faiblesse musculaire. L'emploi du clobazam est contre-indiqué en présence de myasthénie grave. On doit assurer une surveillance étroite chez les patients qui présentent une faiblesse musculaire ou une ataxie spinale ou cérébelleuse. Une réduction de la dose du médicament peut également se révéler nécessaire (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance

Il est recommandé de procéder régulièrement à des analyses de la numération globulaire et à des épreuves des fonctions hépatiques, rénale et thyroïdienne dans les cas où le clobazam est administré en traitements cycliques répétés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

La plupart des études sur les interactions potentielles du clobazam avec d'autres agents antiépileptiques n'ont pu démontrer d'interactions significatives avec la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine. Les résultats d'une étude indiquent cependant que l'addition du clobazam a provoqué une hausse de 25 % des concentrations sériques chez 29 % des patients prenant de la carbamazépine, de 63 % et de 13 % chez ceux qui prenaient respectivement de la phénytoïne et du valproate et de 14 % chez ceux qui prenaient du phénobarbital. Les résultats contradictoires des différentes études sont probablement attribuables aux variations dans la sensibilité des patients et même si des interactions cliniques significatives sont inhabituelles, elles peuvent survenir.

Plusieurs des agents antiépileptiques connus dont la carbamazépine, la phénytoïne, la diphénylhydantoïne, le phénobarbital et l'acide valproïque, entraînent une légère baisse de la concentration sanguine de clobazam. Les résultats ne sont pas aussi constants avec le N-desméthylclobazam : la concentration sérique est plus basse avec l'administration concomitante d'acide valproïque, mais plus élevée avec celle de carbamazépine, de phénytoïne et de diphénylhydantoïne. La carbamazépine et la phénytoïne peuvent contribuer à accroître la conversion métabolique du clobazam en son métabolite actif, le N-desméthylclobazam.

Ainsi, lorsque clobazam est administré en association avec d'autres agents antiépileptiques, on doit adapter la posologie et assurer une supervision médicale régulière (surveillance des tracés EEG), en raison du risque d'interaction du médicament avec l'anticonvulsivant habituel du patient. Il est recommandé de surveiller les concentrations sanguines des médicaments concomitants.

L'alcool peut aussi augmenter la concentration plasmatique du clobazam de façon significative (voir MISES EN GARDE). Les patients doivent également être informés du risque d'effets additifs liés à l'association de CLOBAZAM avec de l'alcool ou avec des dépresseurs du système nerveux central (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

On doit s'attendre à un effet mutuellement synergique si le patient prend d'autres dépresseurs du système nerveux central (tels que les antipsychotiques, les anxiolytiques, certains antidépresseurs, les anticonvulsivants, les antihistaminiques sédatifs, les anesthésiques, les hypnotiques, les analgésiques narcotiques ou d'autres sédatifs) ou consomme de l'alcool en même temps que son traitement par le clobazam, particulièrement lorsque celui-ci est administré à des doses élevées. On doit également prendre des précautions spéciales lorsque le clobazam est administré en présence d'une intoxication à de telles substances ou au lithium (voir MISES EN GARDE).

L'emploi de clobazam en concomitance avec des analgésiques narcotiques peut accroître l'effet éventuel d'euphorie et, à la longue, la dépendance psychologique.

L'emploi de clobazam peut également renforcer les effets des relaxants musculaires et de l'oxyde nitreux.

Études de toxicologie

Chez la souris, le clobazam a été associé à la présence d'hépatomes chez les mâles qui avaient reçu la dose élevée. Chez le rat, une incidence accrue d'adénomes thyroïdiens a été observée chez les mâles. Trois cas de tumeurs malignes ont été signalés : 2 tumeurs thyroïdiennes (l'une chez un mâle et l'autre chez une femelle) et 1 tumeur hépatique (chez une femelle) (voir POUVOIR CARCINOGENÈ). La pertinence de ces observations chez l'humain n'a pas été établie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors de 19 études publiées sur l'administration du clobazam à des patients épileptiques, on a rapporté une incidence globale d'effets indésirables de 33 % dont les plus fréquents étaient la somnolence, les étourdissements et la fatigue. L'expérience canadienne montre une incidence globale similaire (32 %); la somnolence a été signalé chez 17,3 % des patients et 12 % des patients ont dû interrompre leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables.

L'incidence des effets indésirables était plus faible chez les patients de moins de 16 ans (23,7 %) que chez les adultes (43,1 %) : $p < 0,05$, alors que l'incidence d'interruption du traitement était comparable entre les groupes d'âge, soit 10,6 % et 13,8 % respectivement. Les effets indésirables suivants sont survenus à une fréquence supérieure à 1 % (ataxie [3,9 %], gain pondéral [2,2 %], étourdissements [1,8 %], nervosité [1,6 %], trouble du comportement [1,4 %], hostilité et vision brouillée [1,3 %]); les autres effets indésirables sont survenus à une fréquence inférieure à 1 %.

Le clobazam peut provoquer de la sédation se traduisant par de la fatigue et de la somnolence, particulièrement au début du traitement et lorsque des doses élevées sont administrées. Les symptômes suivants peuvent également survenir : diminution du délai de réaction, somnolence, hébétude, confusion, céphalées, sécheresse de la bouche, constipation, perte d'appétit, nausées, étourdissements, faiblesse musculaire, ataxie, désorientation et tremblement léger des doigts.

L'emploi du clobazam peut entraîner les symptômes suivants : débit lent ou flou, démarche instable et altération d'autres fonctions motrices, troubles visuels (nyctagmus, diplopie), gain pondéral ou perte de libido. Ces réactions sont réversibles et apparaissent particulièrement lorsque le médicament est administré à des doses élevées ou à la suite d'un emploi prolongé.

En outre, des réactions paradoxales peuvent survenir, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Ces réactions peuvent comprendre : agitation, difficulté à s'endormir ou troubles du sommeil, irritabilité, agitation aiguë, anxiété, agressivité, idées délirantes, accès de fureur, cauchemars, hallucinations, réactions psychotiques, tendances suicidaires ou fréquents spasmes musculaires. On doit interrompre le traitement par le clobazam si de telles réactions se manifestent.

Les patients peuvent développer une tolérance ou une dépendance au médicament, particulièrement lors d'un traitement prolongé.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés, y compris des cas d'épidermolyse bulleuse toxique.

Des cas isolés de réactions cutanées comme l'érythème, l'exanthème et l'urticaire ont été très rarement observés.

Une amnésie antérograde peut se présenter même si les benzodiazépines sont administrées dans l'intervalle posologique normal, mais particulièrement à des doses élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié.

Le clobazam peut 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 insuffisance respiratoire nouvelle peut survenir et toute insuffisance actuelle peut s'aggraver. Des cas de pneumonie par aspiration et de pneumonie ont été signalés avec l'utilisation du clobazam. Lors d'un essai comparatif avec placebo de 15 semaines portant sur le syndrome de Lennox-Gastaut, la fréquence de la pneumonie a augmenté de 2 % dans le groupe placebo, jusqu'à 7 % chez les patients exposés au clobazam avec une dose quotidienne maximale de 20 mg pour un poids corporel \leq 30 kg et de 40 mg pour un poids corporel $>$ 30 kg.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Un surdosage ou une intoxication par les benzodiazépines - notamment le clobazam - peut entraîner une dépression du SNC associée à de la somnolence, de la confusion et de la léthargique, pouvant progresser jusqu'à une ataxie, une diminution des réflexes, une sédation accrue, une

dépression respiratoire, une hypotension et, plus rarement, un coma. Le risque d'issue fatale est plus élevé dans les cas d'empoisonnement combiné avec un autre dépresseur du SNC, y compris l'alcool.

Lorsque le surdosage est important, on peut observer des effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle. Lorsque l'effet du médicament commence à diminuer, on note généralement un certain degré d'énerverment et de surexcitation chez le patient.

Traitement

On devrait prendre en considération la possibilité que plusieurs agents soient en cause dans le surdosage. L'état de conscience, la respiration, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés.

L'ingestion d'autres dépresseurs du SNC doit être soupçonnée si le malade présente une dépression respiratoire ou s'il est comateux, ou les deux. Toutes les mesures générales de soutien visant à maintenir la fonction cardio-respiratoire devraient être instaurées et l'administration intraveineuse de liquides devrait être amorcée. Le lavage d'estomac peut être bénéfique s'il est pratiqué peu de temps après l'ingestion du clobazam. L'élimination secondaire du clobazam par diurèse forcée ou hémodialyse se révèle inefficace. On peut traiter l'hypotension au moyen de substituts de plasma et, si nécessaire, d'agents sympathomimétiques.

Il n'est pas possible d'évaluer l'efficacité de l'administration complémentaire de physostigmine (un agent cholinergique) ou de flumazénil (un antagoniste des benzodiazépines) en raison de données cliniques insuffisantes.

Pour la prise en charge d'un surdosage suspecté, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

La posologie de départ est de 5 à 15 mg/jour et peut être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 80 mg/jour, au besoin.

Nourrissons

Chez les nourrissons (< 2 ans), la posologie de départ est de 0,5 à 1 mg/kg/jour. Chez les enfants (2 à 16 ans), la posologie de départ est de 5 mg/jour et peut être augmentée tous les 5 jours jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

On doit réduire la dose de CLOBAZAM (clobazam) chez ces patients.

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 CLOBAZAM pourrait être nécessaire. (Voir les sections : MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

Utilisation chez des patients qui présentent une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse

Chez les patients qui présentent une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse, une observation spéciale est requise et il pourrait être nécessaire de réduire la dose de CLOBAZAM (clobazam).

Administration

Si la dose quotidienne est fractionnée, la dose la plus élevée devra être prise au coucher. Une dose quotidienne allant jusqu'à 30 mg peut être prise en une seule fois, au coucher.

Comme dans le cas des autres benzodiazépines, l'arrêt brusque du traitement peut précipiter les crises épileptiques. Il est donc recommandé de réduire graduellement la dose de CLOBAZAM avant d'interrompre le traitement.

Également, comme dans le cas des autres benzodiazépines, la possibilité d'une diminution de l'effet anticonvulsivant au cours du traitement doit toujours être gardée à l'esprit.

PARTIE II. RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

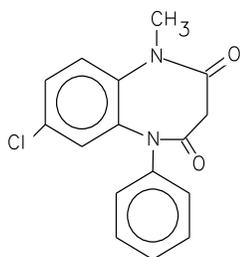
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : Clobazam (INN)

Nom chimique :

- 1) 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazépine-2,4-(3*H*,5*H*) dione;
- 2) 1*H*-1,5-Benzodiazépine-2,4-(3*H*,5*H*)-dione, 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₃ClN₂O₂

Masse moléculaire : 300,75

Description :

Poudre cristalline blanche. Légèrement soluble dans l'eau, l'éthanol (96 %) et le méthanol. Point de fusion situé entre 179,0 ° et 185,0 °C.

COMPOSITION

Chaque comprimé de CLOBAZAM (clobazam) contient 10 mg de clobazam. Les comprimés de CLOBAZAM contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silicium colloïdal, croscarmellose sodique, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (PH 102).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les comprimés de CLOBAZAM doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C).

PRÉSENTATION

CLOBAZAM Tablet 10 mg :

Chaque comprimé rond, blanc, biconvexe, sécable et portant l'inscription « CLO » au-dessus de « 10 » gravée sur une face, sécable et uni sur l'autre face, contient 10 mg de clobazam. Offerts en flacons de 30, 100 et 250, en boîtes de 30 et 100 unités alvéolées et en boîtes pour unités de soins de longue durée (LTC) de 620 et 700 comprimés.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des études pharmacologiques réalisées chez l'animal ont démontré que le clobazam peut supprimer les crises épileptiques causées par diverses méthodes expérimentales. En ce qui concerne les crises épileptiques provoquées par les électrochocs chez la souris, le clobazam est plus efficace que l'acide valproïque mais moins efficace que le clonazépam.

Bien que les comparaisons avec le diazépam et le phénobarbital donnent des résultats contradictoires chez ce modèle animal, les effets anticonvulsivants de ces 3 substances peuvent probablement être considérés comme similaires.

L'effet anticonvulsivant du clobazam sur les crises provoquées par stimulation auditive chez la souris a été moins marqué que celui du clonazépam et du diazépam comme le démontre la DE₅₀. Dans la plupart des cas cependant, particulièrement lorsqu'il s'agit de crises déclenchées par stimulation chimique, le clobazam s'est avéré plus puissant que les autres antiépileptiques suivants : phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et acide valproïque (voir tableau 1)

Tableau 1 Activité anticonvulsivante des médicaments antiépileptiques chez la souris (ED ₅₀ [mg/kg par voie orale])						
	Pentétrazol 125 mg/kg	Picrotoxine 15 mg/kg	Bicuculline 5 mg/kg	Isoniazid 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, elle ne constitue pas une mesure de la valeur thérapeutique puisqu'elle a le désavantage de ne pas refléter les effets indésirables du médicament qui peuvent limiter son emploi subséquent. L'indice de protection (IP) constitue sur ce point un indicateur plus fiable. L'IP correspond au rapport DT₅₀/DE₅₀, DT₅₀ étant la dose à laquelle 50 % des animaux affichent des signes d'ataxie au test de la tige rotative. Tant que l'IP reste supérieur à 1, les effets anticonvulsivants se produisent avant les effets ataxiques indésirables. Plus l'IP est grand, plus l'écart entre l'effet anticonvulsivant désirable et l'effet ataxique indésirable est grand. La comparaison de cet indice a démontré que le clobazam est supérieur au diazépam, au clonazepam, au phénobarbital et à l'acide valproïque. La carbamazépine et la phénytoïne étaient parfois supérieures et parfois inférieures au clobazam dans les tests respectifs (voir tableau 2).

Tableau 2
Indices de protection du clobazam et des autres antiépileptiques dans les tests sur l'activité anticonvulsivante chez la Souris

	Convulsions provoquées par des électrochocs	Pentétraazol (toniques)	Pentétraazol (cloniques)	Picrotoxine	Bicuculline	Isoniazid	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

Enfin, les effets anxiolytiques, sédatifs et myorelaxants du clobazam (une benzodiazépine-1,5) ont été comparés à ceux de 10 benzodiazépines-1,4 différentes. Les rapports effet spécifique/effets anticonvulsivants ont démontré que le clobazam est un anticonvulsivant très spécifique.

Le clobazam subit un métabolisme considérable et n'est excrété sous forme inchangée par aucune des espèces étudiées. Le tableau 3 indique les liaisons aux protéines sériques pour les concentrations sériques se situant entre 0,05 et 10 µg/ml.

Espèce	Liaison en %	Intervalle mesuré
rat	66±2	0,05-10 µg/mL
chien	83±2	0,05-10 µg/mL
singe	76±3	0,05-10 µg/mL
homme	85±3	0,05-10 µg/mL

Après l'administration orale, l'absorption du clobazam était pratiquement complète chez les trois espèces animales. Les résultats donnés au tableau 4 montrent aussi les concentrations sanguines maximales pour la concentration totale dans les espèces animales examinées et le moment où elles ont été atteintes. La concentration totale fait référence au clobazam et à ses métabolites.

Espèce	n	Concentration maximale totale µg/ml	Temps (H après l'administration)	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

Que ce soit après l'administration d'une seule dose orale ou intraveineuse, plus des deux tiers de la radioactivité associée au médicament se retrouvent dans les fèces; chez le chien, cependant, la radioactivité est excrétée aux trois quarts dans l'urine, indépendamment de la voie d'administration. Chez le singe, l'excrétion est en grande partie urinaire; chez les trois espèces, l'excrétion rénale était aussi rapide que l'excrétion sanguine ou plasmatique (voir tableau 5). L'élimination était presque complète chez toutes les espèces après 48 heures.

Tableau 5 Excrétion après l'administration de clobazam marqué au ¹⁴ C chez différentes espèces animales					
Espèce	Voie d'administration	Dose mg/kg	Excrétion (% de la dose administrée)		
			Urine	Fèces	Résidu
Rat	Intraveineuse	0,1	27 ± 1	73 ± 6	100 ± 6
Rat	Orale	0,52	29 ± 6	71 ± 7	100 ± 1
Chien	Intraveineuse	0,1	78 ± 9	28 ± 4	106 ± 2
Chien	Orale	0,5	74 ± 5	28 ± 2	102 ± 3
Singe	Orale	2,5	61 ± 14	Aucune donnée.	

Les deux plus importantes transformations chimiques du clobazam pendant le métabolisme sont la désalkylation et l'hydroxylation. La désalkylation à l'azote-1, particulièrement prononcée chez le chien, ne diffère pas entre les benzodiazépines-1,5 et 1,4. Toutefois, l'hydroxylation observée à la position 3 avec les benzodiazépines-1,4 comme le diazépam, ne se produit pas avec le clobazam et pourrait être une caractéristique des benzodiazépines-1,5 en général.

Dans plusieurs études, le clobazam a exercé une activité contre les crises épileptiques avec des doses généralement inférieures à celles qui causent des troubles moteurs (voir M O D E D ' A C T I O N et tableau 3). Cela est également évident avec le N-desméthylclobazam. L'avantage du clobazam comparativement aux benzodiazépines-1,4 repose principalement sur le fait que l'activité motrice n'est touchée qu'après l'administration de doses très élevées, bien supérieures à celles nécessaires pour produire des effets tranquillisants et apaisants. Au cours des études

réalisées chez l'animal, le clobazam n'a exercé aucun effet marqué sur l'appareil cardiovasculaire, la respiration ou l'excrétion.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez la souris, la dose létale (DL₅₀) orale se situait entre 640 et 1 101 mg/kg, la dose toxique intrapéritonéale, entre 289 et 615 mg/kg et la dose toxique sous-cutanée entre 2 250 et 2 500 mg/kg. Chez le rat, la DL₅₀ orale se situait à 6 000 mg/kg, la DL₅ intrapéritonéale entre 740 et 1 526 mg/kg et la dose toxique sous-cutanée était supérieure à 5 000 mg/kg. Chez le lapin, la DL₅₀ orale était de 320 mg/kg, et chez le cochon d'Inde, de 109 mg/kg. Les signes observés pendant les études sur la toxicité aiguë comprenaient les suivants : somnolence, prostration, diminution de la motilité spontanée, respiration irrégulière, ataxie, tremblements, convulsions, abolition du réflexe de redressement et abaissement de la température corporelle. Il s'agissait des signes les plus fréquemment observés chez les animaux morts d'intoxication.

Toxicité chronique

Le clobazam a été administré aux rats dans leur pâtée quotidienne ou par gavage à raison de 0,4, 12, 20, 25, 35, 100, 200, 400, 600 et jusqu'à 1 000 mg/kg de poids corporel par jour pendant des périodes allant de 6 à 18 mois. Un retard de croissance léger et passager chez les mâles et une légère anémie passagère et une leucocytose chez les femelles ont été observés avec la dose de 100 mg/kg administrée pendant 6 mois. Lors de l'administration de doses se situant entre 12 et 1 000 mg/kg de poids corporel par jour, on a constaté une diminution de l'activité spontanée proportionnelle à la dose. On a également observé, dans le groupe recevant la dose la plus élevée, une réduction de gain pondéral, une dépression respiratoire et une hypothermie. Une piloérection, l'utilisation d'une position latérale, une chute de la température corporelle, une dépression et la mort ont été observées chez 4 rats recevant une dose de 100 mg/kg, chez 3 rats recevant 400 mg/kg et chez 1 témoin pendant la période de traitement. Les animaux ayant reçu 100 mg/kg pendant 2 semaines, puis 200 mg/kg pendant une période allant jusqu'à la 36^e semaine, puis 600 mg/kg pendant la durée de l'étude de 18 mois, ont affiché une augmentation de la thyroïde et du foie proportionnelle à la dose de même que des

lésions microscopiques, comprenant des inclusions éosinophiles dans les tubes contournés proximaux des femelles et des granulations jaunes dans le foie des mâles et des femelles. Les inclusions éosinophiles étaient associées à une prolifération du réticulum endoplasmique lisse.

Le clobazam a été administré à des chiens de race Beagle à raison de 0, 2,5, 5, 10, 20, 40 et 80 mg/kg pendant des périodes allant de 6 à 12 mois. Les symptômes suivants reliés à la dose ont été rapportés : sédation, ataxie, légers tremblements, somnolence, vomissements, crises épileptiques et augmentation graduelle de la phosphatase alcaline sérique. Une augmentation marquée du poids du foie a été observée chez les mâles et les femelles recevant la dose de 80 mg/kg pendant 6 mois. Dans l'étude de 12 mois portant sur les doses de 0, 5, 10 et 40 mg/kg, une augmentation, reliée à la dose, de l'accumulation des pigments des hépatocytes et des cellules de Kupffer a été observée chez le groupe recevant 5 mg/kg. Dans une autre étude d'une durée de 12 mois, portant sur l'administration de doses de 0, 2,5 et 5 mg/kg, la présence de granulations jaunes dans les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux a été rapportée dans le groupe recevant la dose de 5 mg/kg au bout d'un an. Au cours de ces études, des convulsions ont été observées la 2^e et la 3^e journée suivant l'interruption soudaine du traitement.

Neuf décès sont survenus pendant l'étude d'un an portant sur des doses de 0, 5, 10 et 40 mg/kg de clobazam et deux décès sont survenus pendant l'étude de 6 mois portant sur des doses de 0, 5, 20 et 80 mg/kg, mais la cause de ces décès n'a pas pu être établie avec certitude. Ces animaux avaient cependant eu des crises convulsives accompagnées d'écume à la bouche pendant la période de traitement.

Dans le cadre d'une étude spéciale sur le clobazam, des couples de chiens Beagle (un mâle et une femelle) ont reçu par voie orale des doses de 0 jusqu'à 40 mg/kg par jour pendant 16 mois. Les symptômes de sevrage ont été évalués au-delà du 4^e mois, à la suite de l'interruption du traitement à plusieurs occasions pendant 1 à 9 jours. L'incidence et la gravité des symptômes de sevrage étaient reliées à la durée du traitement et à la plus grande sensibilité de la femelle.

Les symptômes de sevrage étaient les suivants : tremblements, accélération du rythme respiratoire, convulsions tonico-cloniques violentes, ptyalisme, écume à la bouche, ptose, sédation,

mouvements ataxiques stéréotypés, souffle court, morsure de la langue. Ces symptômes s'estompaient généralement à la reprise du traitement.

Du N-desméthylclobazam a été administré par voie orale à des couples de chiens Beagle (un mâle et une femelle) à raison de 0 jusqu'à 40 mg/kg par jour pendant 12 mois.

Après 48 heures de sevrage, des convulsions tonico-cloniques de courte durée et des tremblements relativement persistants se sont produits chez le mâle traité. La femelle traitée n'a présenté que des tremblements relativement persistants.

Du clobazam a été administré par gavage à des singes Rhésus à raison de 0, 2,5, 7,1 et 20 mg/kg pendant 52 semaines. On a constaté des symptômes reliés à la dose semblables à ceux observés chez les chiens, soit de la sédation, de la somnolence, de l'ataxie et de légers tremblements. Un léger ralentissement du rythme cardiaque a été relevé avec les doses de 2,5 et de 7,1 mg/kg. De plus, la sédation a été observée avec la dose de 7,1 mg/kg. Un mâle est mort dans le coma.

Les signes de sevrage sont apparus le 2^e jour et se sont manifestés par de l'agressivité, une piloérection, de l'agitation, une perte d'appétit et une position couchée inhabituelle. Ces signes de sevrage ont disparu à la reprise du traitement par le clobazam.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Des rats et des souris ont reçu par voie orale dans leur pâtée des doses de clobazam allant jusqu'à 200 mg/kg/jour pendant 60 jours et cette administration s'est poursuivie pendant la période d'accouplement, pendant toute la durée de la gestation et 21 jours pendant le développement postnatal des petits. Aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles, sur la gestation ou sur le déroulement de la mise bas n'a été observé chez les souris recevant une dose de 200 mg/kg/jour ni chez les rats recevant 85 mg/kg/jour. Chez le rat, les portées se sont développées normalement et leur comportement pendant la lactation a semblé normal. Chez la souris, le nombre des petits par portée était normal, mais un taux de mortalité foétale relié à la dose a été observé dans le groupe recevant la dose la plus élevée (200 mg/kg). Dans ces portées, les mères n'ont pas sectionné les cordons ombilicaux et n'ont

pas lavé ni allaité leurs petits. Il est possible que cette anomalie du comportement ait été provoquée par le médicament après la mise bas. Une augmentation du poids du foie a été notée avec la dose la plus élevée (200 mg/kg).

Des études tératologiques ont été pratiquées chez la souris, le rat et le lapin sensible à la thalidomide. Les animaux ont reçu dans leur pâtée des doses de clobazam allant jusqu'à 400 mg/kg de poids corporel par jour.

Chez le rat et la souris, aucun effet tératogène n'a été observé. Chez les fœtus et les nouveau-nés, aucune différence entre les témoins et les groupes d'étude n'a pu être observée pour les paramètres suivants : nombre d'implantations, résorptions, nombre de fœtus morts et vivants, poids du placenta, longueur totale des fœtus, répartition des sexes des animaux vivants et malformations ou anomalies externes, viscérales et osseuses. Dans les portées des mères ayant reçu du clobazam pendant la gestation, aucun retard de croissance post-natal, aucune malformation externe ni anomalie viscérale ou osseuse n'ont été observés, à l'exception de quatre cas de fente palatine survenus dans le groupe ayant reçu 100 mg/kg/jour.

Chez le lapin, le taux de résorption fœtale était plus élevé chez les animaux recevant 100 mg/kg que chez les témoins. Dans le groupe recevant 4 mg/kg, 1 cas d'exophtalmie unilatérale et 1 cas d'anencéphalie associée à une célosomie et à une syndactylie des pattes de devant ont été observés. Dans le groupe recevant 20 mg/kg, 1 cas d'hydrocéphalie avec hernie ombilicale a été relevé; ces malformations n'ont pas été attribuées au médicament.

CARCINOGENÈSE

Les études sur le pouvoir cancérigène ont été réalisées chez le rat et la souris.

Le clobazam a été administré dans la pâtée quotidienne des animaux à raison de 0, 4, 20 et 100 mg/kg à des groupes de 60 mâles et de 60 femelles de souris CD-1 pendant 80 semaines.

À la suite de batailles entre les mâles, le groupe des mâles recevant 100 mg/kg/jour a été augmenté par un sous-groupe de 43 nouveaux animaux. Neuf semaines après le début de l'étude, il a fallu ajouter un second sous-groupe de 42 nouveaux animaux.

Les mâles du sous-groupe recevant 100 mg/kg/jour ont présenté plus (8,3 %) de lésions néoplasiques (hépatomes) que les témoins (1,7 %) et que le reste des mâles traités.

Des groupes de rats CD comprenant 60 femelles et 60 mâles ont reçu du clobazam dans leur pâtée quotidienne à raison de 0, 4, 20 et 100 mg/kg/jour pendant 104 semaines.

Les lésions macroscopiques décelées à l'autopsie consistaient en une pâleur du foie et une hypertrophie de la thyroïde chez les mâles recevant 100 mg/kg/jour. Les modifications histopathologiques non néoplasiques associées au traitement comprenaient : une augmentation de l'incidence des hyperplasies endométriales, des hyperplasies endométriales kystiques, des polypes endométriaux et des régions polyploïdes chez les femelles recevant des doses de 100 mg/kg/jour. Les altérations thyroïdiennes observées comprenaient une augmentation des adénomes folliculaires chez les mâles recevant 100 mg/kg/jour (21,7 % comparativement à 5,7 % chez les témoins) et 1 cas de carcinome folliculaire chez 1 mâle de ce même groupe (1,7 %).

Un rat mâle dans le groupe recevant 100 mg/kg/jour (1,7 %) et 1 femelle dans le groupe recevant 20 mg/kg/jour (1,7 %) ont eu un cancer épidermoïde de la thyroïde. Les altérations observées dans le foie comprenaient une augmentation des hyperplasies en foyer chez des femelles recevant 20 (11,7 %) ou 100 (6,7 %) mg/kg/jour. Les hyperplasies nodulaires étaient accrues chez les femelles recevant 100 mg/kg/jour (3,3 % comparativement à 1,7 % chez les témoins). Un carcinome hépatocellulaire a été découvert chez une femelle décédée (1,7 %) ayant reçu 20 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie

- 1) 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.
- 2) Fielding S, Hoffman I. Pharmacology of anti-anxiety drugs with special reference to clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 7S-15S.
- 3) Meldrum BS, Chapman AG. Benzodiazepine receptors and their relationship to the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27 (Suppl. 1): 3-13.
- 4) Meldrum BS, Chapman AG, Horton RW. Clobazam: anticonvulsant action in animal models of epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 59S-60S.
- 5) Schutz E. Toxicology of clobazam. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 33S-35S.
- 6) 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.
- 7) Steru L, Chermat R, Millet B, Nico A and Simon P. Comparative study in mice of ten 1,4-benzo-diazepines and of clobazam: anticonvulsant, anxiolytic, sedative and myorelaxant effects. *Epilepsia* 1986, 27(Suppl. 1): 14-17.
- 8) 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.
- 9) 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.

Pharmacocinétique et métabolisme

- 10) 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.
- 11) 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

- 12) Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR et al. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *B.M.J.* 286, 1983, 1246-1247.
- 13) Farrell K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27 (Suppl. 1): 45-52.
- 14) Frey HH, Froscher W, Koella WP, Meinardi H. (éd.). Tolerance to beneficial and adverse effects of antiepileptic drugs. *Raven Press*, New York, 1986.
- 15) 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.
- 16) Scott DF, Moffett A. On the anticonvulsant and psychotropic properties of clobazam - a preliminary study. *Epilepsia* 1986; 27 (Suppl. 1): 42-44.
- 17) Shorvon SD. Benzodiazepines - Clobazam. IN: Antiepileptic Drugs. 3rd ed., chapter 59. Eds: Levy R, Mattson R, Meldum B, Penry JK, Dreifuss FE. *Raven Press*, New York, 1989.
- 18) 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* 1979; 7(Suppl. 1): 91S-97S.
- 19) 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.
- 20) Monographie de produit. Frisium® (clobazam) Comprimés, 10 mg. Anticonvulsivant en tant que traitement d'appoint. *Aventis Pharma Inc.*, 9 décembre 2011.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR¹

CLOBAZAM - 10 (comprimés de clobazam)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de CLOBAZAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de CLOBAZAM. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Traitement d'appoint pour des patients épileptiques qui ne sont pas adéquatement stabilisés par leur traitement anticonvulsivant actuel.

Les effets de ce médicament :

CLOBAZAM est un antiépileptique qui peut être utilisé avec d'autres anticonvulsivants pour gérer des crises épileptiques.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

CLOBAZAM ne doit pas être utilisé si vous :

- Êtes allergique au clobazam ou à l'un de ses autres ingrédients
- Avez reçu le diagnostic de myasthénie grave
- Avez un glaucome à angle fermé
- Avez des antécédents de dépendance aux drogues ou à l'alcool
- Avez d'importantes difficultés à respirer
- Avez une apnée du sommeil (pauses dans la respiration pendant votre sommeil)
- Avez une importante maladie hépatique ou rénale
- En êtes au 1^{er} trimestre de la grossesse ou si vous allaitez.

L'ingrédient médicamenteux :

Clobazam est l'ingrédient actif.

Les ingrédients non médicamenteux :

- Croscarmellose sodique
- Dioxyde de sodium colloïdal
- Lactose monohydraté (séché par pulvérisation)
- Stéarate de magnésium
- Cellulose microcristalline (PH102)

Les formes posologiques :

Comprimé à 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre CLOBAZAM, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- Êtes une personne âgée ou affaiblie
- Avez reçu un diagnostic de facultés mentales diminuées en raison d'une maladie
- Utilisez de l'alcool ou des médicaments ayant des effets déprimeurs sur le système nerveux central (SNC)

¹ FRISIUM product monograph, Aventis Pharma Inc., pages 27-32.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Avez des antécédents de mauvais usage de médicaments ou s'il y a des risques que vous augmentiez vous-même votre dose de médicament. Si vous avez une dépendance aux drogues ou à l'alcool, CLOBAZAM peut augmenter cette dépendance.
- Avez un trouble mental ou émotionnel, comme des tendances suicidaires. L'usage de CLOBAZAM n'est pas recommandé chez les patients qui ont reçu un diagnostic de dépression ou de psychose (maladie mentale).
- Avez une maladie rénale ou hépatique
- Avez une difficulté à respirer soudaine ou continue, qui n'est pas grave
- Avez déjà une faiblesse musculaire et/ou une ataxie spinale/cérébelleuse (mouvements non coordonnés soudains)
- Êtes enceinte. CLOBAZAM cause du tort à un fœtus s'il est pris pendant le premier trimestre de grossesse. Évitez de devenir enceinte. Vous devez utiliser des méthodes efficaces de contraception. Dites-le immédiatement à votre médecin si vous devenez enceinte pendant le traitement ou si vous prévoyez le devenir.
- Allaites. Si vous allaitez depuis un certain temps, vous devrez arrêter de le faire avant de commencer le traitement par CLOBAZAM, étant donné que le clobazam se dépose dans le lait maternel. Demandez au médecin de votre bébé de recommander la formule qui conviendrait le mieux à votre bébé.
- Êtes en travail ou en train d'accoucher, parce que CLOBAZAM peut avoir un effet sur le nouveau-né.
- Abstenez-vous de conduire, d'opérer de la machinerie lourde ou d'entamer d'autres activités dangereuses, étant donné que CLOBAZAM peut altérer votre vigilance. Assurez-vous de ne pas être somnolent ou étourdi et de ne pas avoir de faiblesse musculaire avant de reprendre ces activités.
- La difficulté à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde) a déjà été décrite, même si des médicaments contre l'anxiété (benzodiazépines) sont utilisés selon un intervalle posologique normal, mais surtout aux niveaux posologiques supérieurs. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié.

Comme c'est le cas d'autres médicaments de cette classe, l'utilisation de CLOBAZAM peut mener à un besoin si fort qu'il devient nécessaire de prendre CLOBAZAM pour bien fonctionner (accoutumance).

Ne cessez pas de prendre CLOBAZAM soudainement. Suivez toujours les directives de votre médecin. L'arrêt soudain de ce médicament peut mener à un phénomène de rebond (convulsions) ou à des symptômes de sevrage comme un mal de tête, une difficulté à dormir, de l'anxiété, de la confusion et de l'irritabilité.

Des cas de pneumonie par aspiration et de pneumonie ont été signalés avec l'utilisation de clobazam.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Mentionnez à votre médecin ou pharmacien tout médicament que vous prenez ou prévoyez prendre, notamment tout médicament obtenu en vente libre ou des suppléments de vitamines ou de minéraux ou des produits de santé naturels.

Si CLOBAZAM est administré avec d'autres médicaments qui contrôlent l'épilepsie, votre médecin pourrait devoir ajuster la dose de CLOBAZAM.

Si CLOBAZAM est administré en dose plus élevée avec d'autres médicaments qui dépriment le SNC (comme des antipsychotiques, certains antidépresseurs, des anticonvulsivants, des antihistaminiques qui ont un effet de somnolence, des anesthésiques, des hypnotiques ou des narcotiques contre la douleur, d'autres sédatifs ou de l'alcool), il pourrait augmenter l'effet de ces médicaments, dont celui de CLOBAZAM lui-même. Il faut prendre des précautions spéciales si vous prenez CLOBAZAM et du lithium. Votre médecin pourrait devoir surveiller ces interactions au moyen d'analyses sanguines.

Si CLOBAZAM est utilisé avec des narcotiques contre la douleur, une dépendance psychologique accrue (accoutumance) peut survenir.

CLOBAZAM peut prolonger l'effet des myorelaxants et de l'oxyde de diazote (des produits souvent utilisés lors d'une chirurgie ou pendant des interventions dentaires).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle:

CLOBAZAM est un comprimé à prendre par la bouche. Suivez toujours les directives de votre médecin. 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 médecin. Votre médecin vous indiquera quand cesser de prendre le médicament. Votre médecin diminuera lentement la dose, puisqu'un arrêt soudain du traitement peut induire des symptômes de retrait ou des convulsions.

Les adultes devraient prendre de petites doses de CLOBAZAM au début (de 5 à 15 mg/jour), en augmentant graduellement à tout au plus 80 mg/jour, au besoin.

Les nourrissons de moins de 2 ans devraient prendre une dose initiale de 0,5 à 1 mg/kg/jour. Les enfants âgés de 2 à 16 ans devraient prendre au début 5 mg/jour et augmenter à tout au plus 40 mg/jour dans des intervalles de 5 jours.

Les patients atteints d'une maladie des reins ou du foie doivent recevoir une dose plus faible.

Si la dose quotidienne de CLOBAZAM doit être divisée, la partie la plus grande doit être prise le soir (jusqu'à 30 mg peuvent être pris en tant que dose unique le soir). Suivez toujours les directives de votre médecin.

Si votre médecin prescrit des cycles répétés de CLOBAZAM, il devrait tester régulièrement votre fonction hépatique, rénale et thyroïdienne.

Dose excessive :

Communiquez avec votre médecin, votre centre antipoison régional ou votre pharmacien immédiatement si vous soupçonnez avoir pris une surdose ou si quelqu'un d'autre a pris votre CLOBAZAM accidentellement. Si vous n'êtes pas en mesure de les joindre, rendez vous au service d'urgence d'un hôpital pour obtenir des soins médicaux, même si vous ne vous sentez pas mal. Montrez le flacon de vos comprimés au médecin.

Si vous recevez une dose trop élevée de CLOBAZAM, vous pourriez devenir somnolent, confus et léthargique. Vous pourriez avoir du mal à respirer ou à rester éveillé, ou avoir une chute de tension artérielle. Un coma est également possible. La prise d'alcool ou d'un autre médicament qui déprime le SNC en même temps que CLOBAZAM pourrait entraîner un décès. Si l'effet du surdosage de CLOBAZAM s'estompe, vous pourriez être excité et agité.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose de CLOBAZAM, prenez-la aussi tôt que vous constatez l'oubli. Si l'heure 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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Like most medicines, besides the beneficial effects, CLOBAZAM can have side effects. If you experience any of the following side effects, call your doctor right away.

Les effets secondaires les plus souvent signalés chez les patients épileptiques qui prennent du clobazam sont la somnolence, les étourdissements et la fatigue. Certains patients ont mis fin au traitement à cause de ces effets secondaires. Ces effets secondaires ne sont pas survenus aussi souvent chez les patients de moins de

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

16 ans que chez les adultes; cependant, ces patients ont interrompu le traitement aussi souvent que les adultes en raison des effets secondaires.

Voici les effets secondaires fréquents :

Perte de coordination musculaire	Nervosité
Étourdissements	Hostilité
Troubles du comportement	
Vision trouble	

Voici d'autres effets secondaires :

Fatigue et somnolence (surtout au début du traitement par CLOBAZAM à des doses supérieures)	Délai de réaction prolongé Somnolence
Vide émotionnel	Confusion
Mal de tête	Sécheresse buccale
Différents problèmes d'estomac (constipation, perte d'appétit, nausées)	
Faiblesse musculaire	
Désorientation	Légers tremblements des doigts
Difficulté à respirer soudaine ou continue	
Toux, fièvre ou frissons liés à la pneumonie ou la pneumonie par aspiration	

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

Il est possible que vous ne ressentiez pas les effets de CLOBAZAM ou que vous deveniez dépendant de CLOBAZAM si vous le prenez pendant longtemps.

Effets secondaires liés au sevrage

L'arrêt soudain de ce médicament peut entraîner 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d'urgence
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Fréquents	Difficulté à vous endormir ou à dormir une nuit entière†		✓	
	Irritabilité†		✓	
	Agitation accrue, irritation et/ou sautes d'humeur associées à un stress mental (état d'agitation aigu)†		✓	
	Anxiété†		✓	

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	Agressivité†		✓	
	Idées non fondées qui peuvent être liées à des soupçons ou à des pensées paranoïaques, à l'auto-valorisation, à l'impression d'être malade, à la culpabilité ou au désespoir (délire†)		✓	
	Excès de colère†		✓	
	Cauchemars†		✓	
	Voir et entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations†)		✓	
	Graves troubles mentaux qui causent des pensées et des perceptions anormales (réactions psychotiques†)		✓	
	Tendances suicidaires†			✓
	Spasmes musculaires fréquents†			✓
	Toux, fièvre, difficulté à respirer		✓	
Rares	Une maladie rare et grave où votre peau et vos muqueuses font une réaction sévère au médicament (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ])			✓
	Une réaction cutanée grave où la surface superficielle de votre peau se détache, comme un patient qui a subi des brûlures (nécrolyse épidermique toxique [NET])			✓
Très rares	Réactions allergiques: <ul style="list-style-type: none"> • Enflure des lèvres, des paupières, de la gorge ou de la bouche, accompagnée de difficultés à respirer, à parler ou à avaler (signes d'une réaction anaphylactique et d'un angioœdème) • Éruptions cutanées, fièvre, enflure des ganglions (ganglions lymphatiques) et douleurs musculaires et articulaires (signes de réactions 			✓

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

	<ul style="list-style-type: none">d'hypersensibilité) • Apparition d'ampoules sur la peau et/ou de membranes muqueuses sur les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux (signes de réactions cutanées graves)• Éruptions cutanées rouge et formées de taches qui peuvent s'accompagner de fatigue, de fièvre, de nausées et de pertes d'appétit (signes de lupus systémique)			
--	---	--	--	--

† Des réactions paradoxales peuvent survenir, surtout chez les enfants et les personnes âgées. Si ces réactions surviennent, il faut interrompre le traitement par CLOBAZAM.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des effets secondaires inattendus lors du traitement avec CLOBAZAM.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les comprimés de CLOBAZAM doivent être conservés à température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Health Canada
Indice postal: 0701E
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples informations, contactez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

La présente notice a été préparée par
Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9

Dernière révision : 14 juin 2016