

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

 **APO-CLOBAZAM**

Clobazam

Comprimés, 10 mg

Norme Apotex

Produit d'ordonnance Antiépileptique


Apotex Inc.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L 1T9

Date de révision :  
06 mai 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245505

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	23
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	35
<b>INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L’INTENTION DU PATIENT .</b>	<b>37</b>

 **APO-CLOBAZAM**  
 Comprimés de clobazam  
 10 mg

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimé de 10 mg	cellulose microcristalline (PH 102), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), stéarate de magnésium.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-CLOBAZAM (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 clobazam 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).

L'utilisation à long terme d'APO-CLOBAZAM doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

### 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 importantes

#### **Toxicomanie, abus et mésusage**

L'utilisation d'APO-CLOBAZAM peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire APO-CLOBAZAM.
- Surveiller régulièrement tous les patients pour détecter l'apparition de ces comportements ou affections.
- Conserver APO-CLOBAZAM en lieu sûr afin d'éviter le vol ou son utilisation abusive.

#### **Sevrage**

Les benzodiazépines, comme APO-CLOBAZAM, peuvent entraîner des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose d'APO-CLOBAZAM.
- Arrêter le traitement par APO-CLOBAZAM en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance)

#### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes**

L'utilisation concomitante d'APO-CLOBAZAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

Clobazam peut causer une faiblesse musculaire. Clobazam 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 clobazam 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 clobazam de 50 %.

Il faut donc mettre en garde les patients contre la consommation d'alcool pendant le traitement avec clobazam 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).

Clobazam 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 clobazam que pour les autres benzodiazépines. Malgré cela, même s'il est utilisé selon les directives, clobazam 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.

#### **Utilisation concomitante d'opioïdes :**

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-CLOBAZAM, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes).

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des analgésiques benzodiazépines.

Si la décision est prise de prescrire APO-CLOBAZAM en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, on doit lui prescrire une dose initiale d'APO-CLOBAZAM plus faible que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà APO-CLOBAZAM, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir SURDOSE).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation d'APO-CLOBAZAM en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

## Dépendance/tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme APO-CLOBAZAM, peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec des doses plus élevées et une utilisation à long terme. Une dépendance peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme (jours ou semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles mentaux ou de trouble lié à l'utilisation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques du traitement par APO-CLOBAZAM, en envisageant d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire APO-CLOBAZAM, évaluer soigneusement le risque d'abus, de mésusage et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et des médicaments concomitants. Chez les personnes susceptibles de présenter un trouble lié à l'utilisation de substances, APO-CLOBAZAM ne doit être administré que s'il est jugé nécessaire sur le plan médical. De plus, il faut faire preuve d'une extrême prudence et assurer une supervision étroite.
- APO-CLOBAZAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- On doit surveiller régulièrement l'apparition de signes et de symptômes de mésusage ou d'abus chez tous les patients prenant des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'utilisation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter afin qu'il reçoive un traitement pour les toxicomanies, selon le cas.

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.

### Sevrage

À la suite d'un arrêt brusque du traitement ou d'une réduction rapide de la dose, les benzodiazépines, comme APO-CLOBAZAM, peuvent entraîner des signes et symptômes de sevrage d'intensité légère à grave et pouvant même menacer le pronostic vital. D'autres facteurs peuvent précipiter le sevrage : le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du

médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage augmente avec des doses plus élevées ou une utilisation prolongée. Un sevrage peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

L'apparition des signes et symptômes de sevrage peut survenir de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Elle peut même se produire à une dose réduite. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné que ces symptômes sont souvent semblables à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital comprennent les suivants : catatonie, delirium tremens, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, convulsions (y compris un état de mal épileptique), idées et comportements suicidaires.

Les autres signes et symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaire, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également un risque d'anxiété réactionnelle ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.
- Informer les patients des risques liés à un arrêt brusque, une réduction rapide de la dose ou un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter leur professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement en toute sécurité.
- Les patients présentant des signes et symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin.

(Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mésusage, Sevrage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques)

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Clobazam est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'une insuffisance hépatique grave. La sensibilité à clobazam 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.

### **Appareil locomoteur**

### **Chutes et fractures :**

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

### **Neurologique**

Dans les essais cliniques, une somnolence ou une sédation ont été signalées à toutes les doses efficaces, surtout au début du traitement avec clobazam 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 déprimeurs 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 clobazam 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, clobazam ne doit pas être utilisé chez les patients soupçonnés de présenter des tendances psychotiques.

L'utilisation de clobazam 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 clobazam 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**

Clobazam 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 clobazam. Clobazam 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 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 EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Peau**

Des réactions cutanées graves pouvant menacer le pronostic vital, y compris un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été signalées chez des enfants et des adultes sous clobazam après la commercialisation du produit. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe ou symptôme de syndrome de DRESS et de SJS/NET, en particulier pendant les 8 premières semaines du traitement ou lors de la reprise du traitement. Ces affections sont souvent caractérisées par une combinaison des symptômes suivants : éruption cutanée étendue ou érythrodermie, fièvre, lymphadénopathie et éosinophilie possible. Le traitement par APO-CLOBAZAM doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'éruption cutanée, à moins que l'éruption cutanée ne soit manifestement pas liée au médicament. Si des signes ou symptômes indiquent la présence d'un syndrome de DRESS ou d'un SJS/d'une NET, l'utilisation de ce médicament ne doit pas être reprise et un autre traitement doit être envisagé (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets signalés après la commercialisation du produit).

### ***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. Clobazam 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 clobazam 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 clobazam 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 clobazam est indiqué doivent cesser d'allaiter étant donné que clobazam se retrouve dans le lait maternel.

### **Gériatrie (> 65 ans) :**

L'utilisation à long terme d'APO-CLOBAZAM doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis qui peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficit cognitif, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

Clobazam 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 clobazam 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 clobazam 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

**Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:** éruption cutanée, urticaire, exanthème, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (NET)

***Lésions, intoxications et complications liées aux interventions:***

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

***Dépendance/sevrage:***

L'apparition d'une dépendance physique et d'un sevrage après l'arrêt du traitement a été observée avec des benzodiazépines, comme APO-CLOBAZAM. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mésusage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance).

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

Clobazam 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 (nyctagmus 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 clobazam.

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.

Clobazam 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 clobazam. 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  $\leq 30$  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  $\geq 5$  % 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 <sup>a</sup> N = 58 %	Moyenne <sup>b</sup> N = 62 %	Élevée <sup>c</sup> N = 59 %	
<b>Affections gastro-intestinales</b>					
Vomissements	5	9	5	7	7
Constipation	0	2	2	10	5
Dysphagie	0	0	0	5	2
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>					
Pyrexie	3	17	10	12	13
Irritabilité	5	3	11	5	7
Fatigue	2	5	5	3	5
<b>Troubles infectieux</b>					
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
Diminution de l'appétit	3	3	0	7	3
Appétit accru	0	2	3	5	3

	Placebo N = 59 %	Dose de clobazam			Toutes les doses de clobazam N = 179 %
		Faible <sup>a</sup> N = 58 %	Moyenne <sup>b</sup> N = 62 %	Élevée <sup>c</sup> N = 59 %	
<b>Troubles du système nerveux</b>					
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
<b>Troubles psychiatriques</b>					
Agressivité	5	3	8	14	8
Insomnie	2	2	5	7	5
<b>Troubles respiratoires</b>					
Toux	0	3	5	7	5
Congestion nasale	2	5	0	2	2
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Éruption cutanée	3	2	3	5	3

<sup>a</sup>0,25 mg/kg/jour; comprimés; par voie orale; pendant de 15 à 18 semaines

<sup>b</sup>0,5 mg/kg/jour; comprimés; par voie orale; pendant de 15 à 18 semaines

<sup>c</sup>1,0 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

### Interactions médicamenteuses importantes

L'utilisation concomitante d'APO-CLOBAZAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes)

### 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 clobazam.

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 clobazam.

En résumé, si clobazam 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

<b>Clobazam</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<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	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.	Des ajustements de la posologie de clobazam pourraient être nécessaires en cas de coadministration
Alcool	EC	Pourrait entraîner une augmentation significative des taux plasmatiques de clobazam (par environ 50 %)	Les patients doivent être avertis de la possibilité d'effets additifs si clobazam est combiné à de l'alcool (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
<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.</p> <p>L'utilisation concomitante de clobazam avec d'autres déprimeurs du SNC peut augmenter le risque de sédation et de somnolence</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)
Lithium	EC	Un effet mutuellement potentialisant est à prévoir	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)
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

- APO-CLOBAZAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- APO-CLOBAZAM peut entraîner des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond à la suite d'un arrêt brusque ou d'une réduction rapide de la dose (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance). Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.
- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures).
- L'utilisation à long terme d'APO-CLOBAZAM doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.
- 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 :** APO-CLOBAZAM (clobazam) 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 d'APO-CLOBAZAM (clobazam) 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 d'APO-CLOBAZAM (clobazam) (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 d'APO-CLOBAZAM (clobazam) 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 d'APO-CLOBAZAM (clobazam), 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 clobazam, 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 clobazam. 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 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<sub>Aα2</sub>.

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 du clobazam ou sa concentration sérique et ses effets cliniques. Les concentrations sanguines du clobazam se situent entre 50 et 300 ng/ml, l'intervalle correspondant du 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 du N-desméthylclobazam sont de 10 à 20 fois plus élevées que celles du clobazam et que ce métabolite a aussi des effets antiépileptiques, il pourrait jouer un rôle plus important dans l'efficacité antiépileptique du clobazam que le composé d'origine lui-même.

**Absorption :** L'absorption orale du 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 du clobazam et du N-desméthylclobazam est d'environ 80 à 90 % et 70 %, respectivement.

**Métabolisme :** Le clobazam est largement métabolisé par le foie. La principale voie métabolique du 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 <sup>14</sup>C 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 d'APO-CLOBAZAM doivent être conservés à 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.

### **APO-CLOBAZAM Tablet 10 mg :**

Chaque comprimé rond, blanc, biconvexe portant l'inscription « APO » gravée sur une face, sécable et portant l'inscription « CLO » au-dessus de « 10 » sur l'autre face, contient 10 mg de clobazam. Offerts en boîtes de 30 unités alvéolées.

### **COMPOSITION**

Chaque comprimé d'APO-CLOBAZAM (clobazam) contient 10 mg de clobazam. Les comprimés d'APO-CLOBAZAM contiennent également les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose

microcristalline (PH 102), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), stéarate de magnésium.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Clobazam [INN]

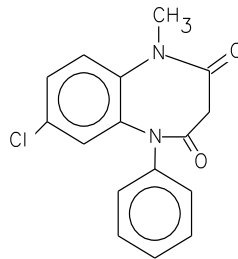
Nom chimique :

- 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 moléculaire :  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$

Masse moléculaire : 300,75 g / mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : 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.

### ESSAIS CLINIQUES

Clobazam 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; clobazam s'est avéré être considérablement supérieur au placebo.

#### Comparative Bioavailability Studies

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) d'Apo-Clobazam (clobazam) (Apotex inc.) et de Frisium<sup>®</sup> (clobazam) (Hoechst Marion Roussel).

Les paramètres pharmacocinétiques moyennes des 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 <sub>72</sub> (ng·hr/mL)	7 369,02 7585,4 (24,5)	7 271,25 7 505,0 (25,5)	101,34 %	98 - 105
ASC <sub>inf</sub> (ng·h/ml)	8 586,73 9 077,1 (34,4)	8 376,26 8 839,5 (33,1)	102,51 %	98 - 108
C <sub>max</sub> (ng/ml)	333,0665 339,025 (18,9)	418,5879 426,272 (19,2)	79,57 %	74 - 86
T <sub>max</sub> § (h)	2,514 (51,2)	1,597 (65,3)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	25,937 (51,9)	25,026 (47,4)		

\* APO-CLOBAZAM (clobazam) en comprimés à 10 mg (Apotex inc. anciennement Novex Pharma)  
† Frisium® est fabriqué par Hoechst Marion Roussel et a été acheté au Canada.  
§ Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (% CV) seulement.

## 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 3).

**Tableau 3 – Activité anticonvulsivante des médicaments antiépileptiques chez la souris (convulsions induites chimiquement) DE<sub>50</sub> [mg/kg par voie orale]**

	<b>Pentétrazol 125 mg/kg</b>	<b>Picrotoxine 15 mg/kg</b>	<b>Bicuculline 5 mg/kg</b>	<b>Isoniazide 600 mg/kg</b>	<b>Nicotine 1,5 mg/kg</b>	<b>Strychnine 1,2 mg/kg</b>
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 DE<sub>50</sub> 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 DT<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>, où la DT<sub>50</sub> 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 4).

**Tableau 4 – 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 5, 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 5 – Concentrations sériques après une administration orale de clobazam marqué au <sup>14</sup>C**

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 6.

**Tableau 6 – Liaison du clobazam marqué au <sup>14</sup>C 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 7). L'élimination était presque terminée après 48 heures chez toutes les espèces.

**Tableau 7 – Excrétion après l’administration de clobazam marqué au <sup>14</sup>C chez différentes espèces animales**

Espèces	Voie d’administration 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 4). 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 tranquilisante 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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> orale était de 6 000 mg/kg, la DL<sub>50</sub> intrapéritonéale allait de 740 à 1 526 mg/kg et la toxicité sous-cutanée était > 5 000 mg/kg. Chez le lapin, la DL<sub>50</sub> 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 36e 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 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 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.
21. Product Monograph Frisium® (Clobazam) Tablets, 10 mg. Lundbeck Pharmaceuticals LLC, Submission Control No. 175255, Date of Revision: June 15, 2015.

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

**INFORMATIONS CONCERNANT LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DU PATIENT**

** APO-CLOBAZAM  
Comprimés de clobazam**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre (ou donner à votre enfant) APO-CLOBAZAM 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 APO-CLOBAZAM.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Toxicomanie, abus et mésusage :** Même si vous prenez APO-CLOBAZAM comme on vous l'a prescrit, vous êtes à risque de prendre le médicament de manière abusive, d'en faire un mauvais usage ou de présenter une toxicomanie. Cette situation peut mener à une surdose ou au décès, surtout si vous prenez le médicament avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

**Votre médecin doit faire ce qui suit :**

- Il doit vous informer des risques associés au traitement par APO-CLOBAZAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non médicamenteux).
- Il doit évaluer votre risque de présenter ces comportements avant de vous prescrire APO-CLOBAZAM.
- Il doit vous surveiller pendant que vous prenez APO-CLOBAZAM pour déceler les signes et les symptômes de mésusage ou d'abus. Si vous ressentez un désir impérieux de prendre APO-CLOBAZAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous l'a prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Conservez APO-CLOBAZAM en lieu sûr pour éviter le vol et le mésusage.**

**Sevrage :** Si vous arrêtez subitement de prendre APO-CLOBAZAM, si vous diminuez votre dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger (voir Autres mises en garde à connaître).

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-CLOBAZAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament.

**APO-CLOBAZAM en association avec des opioïdes – la prise d'APO-CLOBAZAM avec des opioïdes peut causer les effets suivants :**

- **Somnolence grave**
- **Diminution de la conscience**
- **Problèmes respiratoires**
- **Coma**
- **Décès**

**Pour quelle maladie APO-CLOBAZAM est-il utilisé?**

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

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer à prendre APO-CLOBAZAM. APO-CLOBAZAM pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

**Comment APO-CLOBAZAM fonctionne-t-il?**

APO-CLOBAZAM 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 APO-CLOBAZAM?**

Ingrédient médicamenteux : clobazam

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline (PH 102), croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, lactose monohydraté (séché par pulvérisation), stéarate de magnésium.

**APO-CLOBAZAM est fourni dans les formes posologiques suivantes :**

Comprimés, 10 mg

**N'utilisez pas APO-CLOBAZAM 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<sup>er</sup> trimestre (premiers 3 mois) de votre grossesse. Évitez de devenir enceinte pendant la prise d'APO-CLOBAZAM. 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 APO-CLOBAZAM, 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 APO-CLOBAZAM 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 d'APO-CLOBAZAM.
  - avez des antécédents d'abus de drogues ou d'alcool. Si vous avez une dépendance aux drogues ou à l'alcool, APO-CLOBAZAM peut augmenter cette dépendance.
  - avez des antécédents de maladie mentale, de dépression et/ou de tentatives de suicide. APO-CLOBAZAM 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. APO-CLOBAZAM 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 d'APO-CLOBAZAM, 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 APO-CLOBAZAM 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 APO-CLOBAZAM pendant une longue période. Ce médicament pourrait alors ne pas fonctionner aussi bien qu'avant.
  - prenez des contraceptifs.
    - APO-CLOBAZAM peut rendre les contraceptifs hormonaux comme « la pilule » moins efficace.
    - Utilisez d'autres formes de contraception sûre et efficace lorsque vous prenez APO-CLOBAZAM.
    - Vous devez utiliser d'autres formes de contraception jusqu'à la fin de votre cycle menstruel après l'arrêt du traitement.
    - vous avez déjà eu un problème concernant :
      - o l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites;
      - o la consommation d'alcool.
    - vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience).

**Autres mises en garde à connaître :**

**Réactions cutanées graves :**

APO-CLOBAZAM peut causer de graves réactions cutanées mettant la vie en danger, notamment les suivantes :

- Syndrome de Steven-Johnson (SJS);
- Nécrolyse épidermique toxique (NET);
- Réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).

Ces réactions cutanées peuvent se propager à la bouche, aux lèvres, au visage, aux mains, au tronc (torse), aux bras et aux jambes. Cessez de prendre APO-CLOBAZAM et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé si vous ou votre enfant présentez les symptômes suivants :

- Fièvre
  - Éruption cutanée grave
  - Peau qui pèle
  - Enflure des glandes lymphatiques
  - Symptômes semblables à ceux de la grippe
  - Couleur jaune de la peau et des yeux
  - Essoufflement
  - Toux sèche
  - Douleur ou malaise à la poitrine
  - Sensation de soif
  - Miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine
- **Conduite d'un véhicule ou opération d'une machine :** Attendez jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à APO-CLOBAZAM 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 APO-CLOBAZAM 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.

**Sevrage :** Si vous arrêtez subitement de prendre votre traitement, si vous diminuez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage dont l'intensité peut varier de légère à grave ou qui peuvent mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt d'APO-CLOBAZAM.

Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez APO-CLOBAZAM pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes

peuvent aussi se manifester si vous prenez APO-CLOBAZAM comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).

Avisez **immédiatement** votre médecin si vous présentez tout symptôme de sevrage après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

Les symptômes graves de sevrage comprennent les suivants :

- Sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre (catatonie)
- Confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive (delirium tremens)
- Sentiment de dépression
- Sentiment de déconnexion de la réalité (dissociation)
- Perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
- Pensées et comportement hyperactifs (manie)
- Croyance en des choses qui ne sont pas réelles (psychose)
- Convulsions (crises convulsives), y compris certaines qui ne s'arrêtent pas
- Pensées ou gestes suicidaires

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire votre risque de présenter des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre APO-CLOBAZAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament;
- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité;
- avisez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes inhabituels après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

**APO-CLOBAZAM en association avec des opioïdes** – La prise d'APO-CLOBAZAM avec des opioïdes peut causer une somnolence grave et des problèmes respiratoires.

Avisez votre médecin si:

- vous prenez des opioïdes;
- on vous a prescrit un opioïde après que vous ayez commencé à prendre APO-CLOBAZAM.

Vous NE devez PAS conduire un véhicule, faire fonctionner des machines lourdes, ni effectuer des tâches qui requièrent une certaine vigilance avant de savoir quel effet a sur vous la prise d'un opioïde et d'APO-CLOBAZAM.

**Chutes et fractures:** Les benzodiazépines comme APO-CLOBAZAM peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous avez donc un plus grand risque de

chute pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée;
- vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité.

**PENDANT le traitement avec APO-CLOBAZAM, 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.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**La prise d'APO-CLOBAZAM en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :**

- **Somnolence grave**
- **Difficulté à respirer**
- **Coma**
- **Décès**

**Les substances suivantes peuvent interagir avec APO-CLOBAZAM :**

- 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). APO-CLOBAZAM peut prolonger leurs effets.
- L'alcool.

**Comment prendre APO-CLOBAZAM :**

APO-CLOBAZAM 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.

Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité, pour éviter de présenter des symptômes de sevrage.

**N'arrêtez pas de prendre APO-CLOBAZAM 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 d'APO-CLOBAZAM 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 APO-CLOBAZAM 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 croyez avoir pris trop d'APO-CLOBAZAM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Si vous ou votre enfant avez pris une dose trop élevée d'APO-CLOBAZAM, 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 qu'APO-CLOBAZAM augmente le risque de décès. Si l'effet du surdosage d'APO-CLOBAZAM s'estompe, vous pourriez être excité et agité.

**Dose oubliée :**

Si vous ou votre enfant oubliez une dose d'APO-CLOBAZAM, 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 d'APO-CLOBAZAM?**

Voici une liste non exhaustive des effets secondaires possibles que vous ou votre enfant pourriez éprouver lors de la prise d'APO-CLOBAZAM. 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 d'APO-CLOBAZAM 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
- Chutes et fractures

Les effets secondaires suivants surviennent après la prise d'APO-CLOBAZAM 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.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>				
Symptôme ou Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENTS</b>				
	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)		✓	
<b>RARES</b>				
	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			✓

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>				
Symptôme ou Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	courbatures ou de douleurs articulaires.			
<b>TRÈS RARES</b>				
	<p>Réactions allergiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• Éruptions cutanées, fièvre, enflure des ganglions (ganglions lymphatiques) ainsi que douleurs musculaires et articulaires (signes de réactions d'hypersensibilité)</li> <li>• 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)</li> </ul>			✓
<b>INCONNU</b>				
	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,		√ Vous devez en parler à votre professionnel de la santé, qui pourrait vouloir effectuer un	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>				
Symptôme ou Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	des ecchymoses, des saignements de nez, des maux de gorge ou des infections)		test sanguin	
	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)			✓
	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS) (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) : fièvre, éruption cutanée grave, peau qui pèle, enflure des glandes lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, couleur jaune de la peau et des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine			✓
	<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse.			✓
	<b>Dépression respiratoire :</b>			✓

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>				
Symptôme ou Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	respiration lente, superficielle ou faible			
	<p><b>Sevrage :</b>  <b>Les symptômes graves comprennent les suivants :</b>  <b>Catatonie :</b> Sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre  <b>Delirium tremens :</b> confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive  <b>Sentiment de dépression</b>  <b>Dissociation :</b> sentiment de déconnexion de la réalité  <b>Hallucinations :</b> perceptions visuelles ou auditives imaginaires  <b>Manie :</b> pensées et comportement hyperactifs  <b>Psychose :</b> croyance en des choses qui ne sont pas réelles  <b>Convulsions :</b> (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables  <b>Pensées ou gestes suicidaires</b>  <b>Les autres symptômes comprennent les suivants :</b>  crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique; tremblements; vomissements; difficulté à dormir; irritabilité; douleur ou</p>		✓	

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>				
Symptôme ou Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
	raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration			

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.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

#### **Conservation :**

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

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

#### **Si vous souhaitez obtenir plus d'informations sur APO-CLOBAZAM :**

- 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>), sur le site Web du fabricant, <http://www.apotex.com/ca/fr/products>, ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Vous trouverez également ce feuillet à l'adresse suivante : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>.

Ce feuillet a été rédigé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Dernière révision : 06 mai 2021