

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
À L'INTENTION DES PATIENTS

 **TEVA-CLOBAZAM**

Comprimés de clobazam

à 10 mg

Norme Teva

Médicament d'ordonnance antiépileptique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 22 décembre 2021

N° de contrôle de la présentation : 253637

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	20
SURDOSAGE	23
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
DIRECTIVES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANIPULATION	27
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	34
RÉFÉRENCES	38
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L’INTENTION DES PATIENTS	40

 **TEVA-CLOBAZAM**
Comprimés de clobazam

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Liste complète des ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 10 mg	Amidon, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-CLOBAZAM (clobazam) est indiqué comme :
traitement d'appoint chez les patients épileptiques qui ne sont pas stabilisés adéquatement par leur traitement anticonvulsivant courant.

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'efficacité de TEVA-CLOBAZAM chez les adultes de 65 ans ou plus n'a pas été établie (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

L'utilisation prolongée de TEVA-CLOBAZAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance accrue est recommandée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant. Les réactions d'hypersensibilité en question ne se limitent pas nécessairement aux éruptions cutanées, à l'urticaire et à l'hypotension. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, *voir* Formes pharmaceutiques, composition et conditionnement de la présente monographie de produit.
- Myasthénie grave (risque d'aggravation de la faiblesse musculaire);
- Glaucome à angle fermé;
- Antécédents de dépendance à l'alcool ou aux médicaments (risque accru de dépendance);
- Insuffisance respiratoire grave;
- Syndrome d'apnée du sommeil (risque de détérioration);
- Insuffisance hépatique grave (risque de précipitation d'une encéphalopathie);

- Premier trimestre de la grossesse et allaitement (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage

L'utilisation des benzodiazépines, dont TEVA-CLOBAZAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Avant de prescrire TEVA-CLOBAZAM, il faut évaluer le risque chez chaque patient.
- Ces comportements et troubles doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients.
- TEVA-CLOBAZAM doit être conservé en lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, tel TEVA-CLOBAZAM, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou pouvant même menacer le pronostic vital.

- Éviter de mettre fin au traitement brusquement ou de réduire la dose de TEVA-CLOBAZAM rapidement.
- Pour mettre fin au traitement, réduire la dose de TEVA-CLOBAZAM graduellement et sous étroite surveillance.

(*Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance*)

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de TEVA-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 pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- 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.

Généralités

Le clobazam peut causer de la faiblesse musculaire. TEVA-CLOBAZAM est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave. Les patients qui présentent une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse doivent faire l'objet d'une observation particulière et pourraient avoir besoin d'une dose plus faible (*voir **CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION***).

Des effets additifs sont à prévoir en cas de consommation concomitante d'alcool ou de prise d'autres médicaments ayant des effets déprimeurs sur le système nerveux central. Qui plus est, la consommation concomitante d'alcool peut faire augmenter de 50 % les concentrations sériques de TEVA-CLOBAZAM.

Les patients doivent donc être avertis que la consommation d'alcool en concomitance avec le traitement par TEVA-CLOBAZAM augmente le risque de sédation et d'autres effets secondaires (*voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS et EFFETS INDESIRABLES***).

TEVA-CLOBAZAM exerce de légers effets déprimeurs sur le système nerveux central. Lors d'essais menés dans des conditions expérimentales, on a observé qu'en doses thérapeutiques, TEVA-CLOBAZAM entraîne une dépression de la vigilance mentale moins marquée que les autres benzodiazépines. Quoi qu'il en soit cependant, même lorsqu'il est utilisé conformément aux directives d'emploi, TEVA-CLOBAZAM peut perturber les réactions à un point tel, qu'il peut nuire à l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines, surtout si ce dernier consomme de l'alcool en concomitance avec le traitement. Par conséquent, il faut mettre les patients en garde contre le risque de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou d'effectuer toute autre tâche risquée pendant le traitement, en particulier pendant la période d'ajustement posologique, ou jusqu'à ce qu'il soit clairement établi que le médicament ne provoque pas de somnolence, d'étourdissements ou de faiblesse musculaire.

Utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-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 pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible (*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 déprimeurs du

système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si la décision est prise de prescrire TEVA-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 de TEVA-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 TEVA-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 suivre étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (*voir SURDOSAGE*).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de TEVA-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 des benzodiazépines, dont TEVA-CLOBAZAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique (comprenant la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais une dépendance peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques liés au traitement par TEVA-CLOBAZAM et des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques).
- Avant de prescrire TEVA-CLOBAZAM, évaluer avec soin le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de l'état de santé dudit patient et de son emploi concomitant de médicaments. Dans le cas des personnes sujettes à un trouble lié à l'usage de substances, TEVA-CLOBAZAM ne doit être utilisé que si son emploi est jugé nécessaire sur le plan médical, et doit être administré avec la plus grande prudence et sous étroite surveillance.
- TEVA-CLOBAZAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve

d'efficacité, et pendant la plus courte période possible.

- Les signes et symptômes de mésusage et d'abus doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients qui reçoivent des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'usage de substances, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'adresser à un centre de traitement de la toxicomanie.

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 :

Les benzodiazépines, comme TEVA-CLOBAZAM, peuvent produire des signes et symptômes de sevrage légers ou graves — voire menaçant le pronostic vital — en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la dose. Le remplacement d'une benzodiazépine à longue durée d'action par une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines et l'administration d'un antagoniste sont d'autres facteurs qui peuvent précipiter un syndrome de sevrage. Le risque de réaction de sevrage augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais un syndrome de sevrage peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et symptômes de sevrage peuvent apparaître quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement, et même lors d'une diminution graduelle de la dose. Certains de ces symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme ils ressemblent souvent aux symptômes pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger comprennent la catatonie, le *delirium tremens*, la dépression, les états dissociatifs (p. ex. hallucinations), la manie, la psychose, les convulsions (y compris l'état de mal épileptique) ainsi que les idéations et comportements suicidaires.

D'autres signes et symptômes peuvent s'observer, parmi lesquels figurent des crampes abdominales, des troubles cognitifs, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou des attaques de panique, la céphalée, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, l'insomnie, l'irritabilité, des douleurs ou des raideurs musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, de la tension, des tremblements et des vomissements. Une anxiété et une insomnie de rebond sont également possibles.

- Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin en réduisant la posologie graduellement et sous étroite surveillance du patient. Toute interruption brusque doit être évitée.
- La diminution graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.
- Informer les patients des risques associés à une interruption brusque du traitement, à une réduction rapide de la posologie ou à la substitution d'un autre médicament.
- Insister sur l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement en toute sécurité.
- En cas de symptômes de sevrage, le patient doit immédiatement obtenir des soins médicaux.

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

TEVA-CLOBAZAM est contre-indiqué chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique grave. Dans le cas des patients atteints de dysfonctionnement hépatique moins important (insuffisance hépatique légère ou modérée), la réponse à TEVA-CLOBAZAM et la sensibilité à ses effets secondaires sont toutes deux plus prononcées. Ces patients doivent donc recevoir de faibles doses initiales, et l'augmentation de la posologie doit être faite sous étroite surveillance (voir **CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). En cas de traitement à long terme, la fonction hépatique doit être surveillée régulièrement.

Appareil locomoteur

Chutes et fractures

Des cas de chute et de fracture attribuables à des réactions indésirables telles que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez des personnes sous benzodiazépines. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

Fonction neurologique

Une somnolence ou une sédation ont été signalées à toutes les doses efficaces dans les essais cliniques, surtout au début du traitement par TEVA-CLOBAZAM et lors de l'administration de des doses plus élevées.

Le prescripteur doit surveiller les signes de somnolence et de sédation, en particulier si le patient reçoit également d'autres déprimeurs du système nerveux central. Les patients doivent savoir qu'ils pourraient éprouver de la sédation, en particulier au début du traitement ou lors d'une augmentation de la posologie. Le prescripteur doit avertir ses patients d'éviter les activités qui exigent de la vigilance, comme l'utilisation de machines dangereuses ou la conduite d'un véhicule motorisé, jusqu'à ce que l'effet de TEVA-CLOBAZAM soit connu.

Bien que les benzodiazépines puissent entraîner une amnésie antérograde même si les doses administrées se situent dans la gamme posologique normale, cet effet s'observe surtout aux doses élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements déplacés.

Psychiatrie

Idéation et comportement suicidaires : Idéation et comportement suicidaires ont été signalés chez plusieurs patients traités par des agents antiépileptiques pour des indications diverses.

Les patients ayant des antécédents de dépression et/ou de tentative de suicide doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Peu importe la raison pour laquelle le médicament est administré, les signes d'idéation et de comportement suicidaires doivent être surveillés chez tous les patients sous antiépileptiques, et un traitement approprié doit être envisagé.

Patients (et personnel soignant) doivent être avisés de consulter un médecin en cas de signes d'idéation ou de comportements suicidaires.

Selon les résultats d'une méta-analyse de la FDA dans laquelle divers essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo sur l'emploi d'antiépileptiques dans diverses indications ont été examinés, les patients traités par ces agents présentent, pour des raisons inconnues, un risque d'idéation et de comportement suicidaires légèrement plus élevé. Les essais cliniques contrôlés par placebo sur lesquels a porté la méta-analyse comprenaient 43 892 patients. Environ 75 % d'entre eux ont été traités en raison d'une autre affection que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas non épileptiques, l'agent utilisé (antiépileptique ou placebo) a été administré seul. *A contrario*, chez la majorité des quelque 25 % patients restants, qui eux souffraient d'épilepsie, le médicament (antiépileptique ou placebo) a administré comme traitement d'appoint à d'autres antiépileptiques (ce qui signifie que dans les deux bras de traitement, les patients recevaient au moins un antiépileptique). Par conséquent, la faible hausse du risque d'idéation et de comportement suicidaires observée lors de la méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques p/r à 0,24 % chez les patients sous placebo) provient en grande partie des résultats obtenus chez les patients qui recevaient un seul agent (antiépileptique ou placebo), et en

l'occurrence pour une autre affection que l'épilepsie. La méthodologie de cette étude ne permet donc pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les épileptiques qui prennent des antiépileptiques, d'une part parce que cette population était en minorité, et d'autre part parce que la présence d'un antiépileptique d'appoint dans chaque bras de traitement constitue un facteur de confusion qui interdit la comparaison avec le médicament à l'étude dans ce groupe.

On doit être conscient du fait que les patients qui présentent des troubles émotionnels, surtout les patients déprimés, peuvent avoir des tendances suicidaires. Des mesures de protection et un traitement approprié pourraient donc être nécessaires et devraient être administrés sans délai. Une dépression préexistante pourrait se manifester pendant l'utilisation de benzodiazépines.

Étant donné que l'utilisation de benzodiazépines peut provoquer une excitation et d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, TEVA-CLOBAZAM ne doit pas être utilisé si l'on soupçonne des tendances psychotiques.

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

Fonction rénale

La pharmacocinétique du clobazam a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. L'exposition générale (ASC et C_{max}) observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée différerait de celle observée chez les sujets en bonne santé, variation dont on ignore la portée clinique. La dose initiale utilisée chez ces patients doit être faible, et la posologie doit être augmentée graduellement, sous étroite surveillance (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). On ne possède pas de données sur l'utilisation de TEVA-CLOBAZAM en présence d'insuffisance rénale grave ou terminale (IRT). On ignore si le clobazam, ou son métabolite actif, le *N*-desméthylclobazam, sont dialysables. La fonction rénale doit être vérifiée régulièrement en cas de traitement à long terme.

Fonction respiratoire

TEVA-CLOBAZAM peut causer une dépression respiratoire, en particulier s'il est administré en doses élevées. Chez les patients âgés, ces effets persistent parfois pendant une période considérable. Par conséquent, une insuffisance respiratoire peut survenir ou s'aggraver, en particulier chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà compromise (p. ex. chez les sujets atteints d'asthme bronchique) ou qui souffrent de lésion cérébrale. Des cas de pneumonie d'aspiration et de pneumonie ont été signalés avec l'administration de clobazam. TEVA-CLOBAZAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire grave ou de syndrome d'apnée du sommeil. Dans le cas où l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique est moins prononcée, on recommande de surveiller la fonction respiratoire du patient et, au besoin,

de réduire la posologie (*voir* **CONTRE-INDICATIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En raison des crises récurrentes, le risque de pneumonie d'aspiration est reconnu comme étant plus élevé chez les patients qui souffrent d'épilepsie. On reconnaît en outre que le nombre élevé de comorbidités observées chez les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut l'augmente davantage. Les benzodiazépines, y compris TEVA-CLOBAZAM, peuvent diminuer la capacité de réagir à ces sécrétions et augmenter ainsi le risque de pneumonie. Le risque de pneumonie augmente avec le niveau de dose de TEVA-CLOBAZAM (*voir* **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 TEVA-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 fréquence 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 de la grossesse. TEVA-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 TEVA-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 troubles de l'alimentation et de la respiration, une hypothermie et des symptômes de sevrage ont été signalés chez des nourrissons nés de mères ayant reçu du clobazam ou d'autres benzodiazépines en fin de grossesse. L'administration de fortes doses de TEVA-CLOBAZAM tout juste avant ou pendant la naissance de l'enfant peut provoquer la survenue d'une hypothermie, d'une hypotonie, d'une dépression respiratoire et de troubles de l'allaitement chez le nouveau-né. En outre, une dépendance physique peut s'être développée chez les enfants de mères qui ont pris des benzodiazépines pendant une période prolongée durant les derniers stades de la grossesse, aussi ces derniers courent-ils le risque de connaître un syndrome de sevrage après la naissance.

Femmes qui allaitent : Étant donné que TEVA-CLOBAZAM se retrouve dans le lait maternel, les femmes chez qui cet agent est indiqué doivent cesser d'allaiter.

Personnes âgées (> 65 ans) :

L'utilisation à long terme de TEVA-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.

TEVA-CLOBAZAM doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées, les patients affaiblis et ceux qui souffrent de trouble organique cérébral. Chez ces patients, le traitement doit être amorcé à la plus petite dose possible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

On a observé que les personnes âgées, les patients affaiblis et ceux qui souffrent d'un syndrome cérébral organique sont plus vulnérables aux effets déresseurs des benzodiazépines sur le SNC, même lorsque les doses administrées sont faibles. Une telle dépression du SNC se manifeste entre autres par de l'ataxie, une sédation excessive et de l'hypotension. Il s'ensuit donc que le médicament doit être administré avec prudence chez ces patients, en particulier si une chute de la tension artérielle peut entraîner des complications cardiaques. Pour éviter toute sédation excessive, altération neurologique et autre réaction indésirable potentielle, on doit veiller à ce que les doses initiales soient faibles et augmenter la posologie graduellement, en fonction de la réponse du patient. De très rares cas d'altération de la conscience, accompagnée parfois de

troubles respiratoires, ont été signalés chez des patients ayant reçu des benzodiazépines pendant une période prolongée, en particulier chez des patients âgés. Il arrive que ces effets persistent pendant une période considérable (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande de mesurer la numération globulaire et d'effectuer des explorations fonctionnelles hépatique, rénale et thyroïdienne périodiquement chez les patients qui reçoivent TEVA-CLOBAZAM en cycles répétés.

Populations et cas particuliers

Femmes enceintes : Le clobazam n'a pas fait l'objet d'études adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte.

D'après les données dont on dispose chez l'animal gravide, l'administration orale de doses de clobazam semblables à celles utilisées en clinique aurait des effets toxiques sur le développement, y compris une augmentation des anomalies fœtales.

Les données relatives à d'autres benzodiazépines suggèrent la possibilité d'effets indésirables chez l'animal et chez l'homme. Des effets à long terme sur les fonctions neurocomportementale et immunologique ont été signalés chez des rongeurs après une exposition prénatale aux benzodiazépines.

Le clobazam traverse la barrière placentaire. Selon plusieurs études, l'utilisation de tranquillisants mineurs (chlordiazépoxyde, diazépam et méprobamate) durant le premier trimestre de la grossesse

EFFETS INDÉSIRABLES

D'après les 19 études qui ont été publiées sur l'utilisation du clobazam chez les épileptiques, la fréquence globale d'effets secondaires est de 33 %, les plus fréquents étant la somnolence, les étourdissements et la fatigue. Une fréquence globale semblable (32 %) a été observée au Canada, où 17,3 % des patients ont signalé de la somnolence et 12 % ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables.

La fréquence d'effets indésirables a été plus faible chez les patients de moins de 16 ans (23,7 %) que chez les adultes (43,1 %) ($p < 0,05$), mais le taux d'abandons a été semblable entre les groupes d'âges (10,6 % et 13,8 % respectivement). Les effets secondaires suivants sont survenus à une fréquence supérieure à 1 % : ataxie (3,9 %), gain pondéral (2,2 %), étourdissements (1,8 %), nervosité (1,6 %), troubles du comportement (1,4 %), hostilité et vue brouillée (1,3 %).

Les effets secondaires mentionnés ci-dessous comprenaient entre autres :

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie, éosinophilie, leucopénie, thrombocytopenie.

Troubles oculaires : Diplopie, nystagmus.

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

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Démarche et autres fonctions motrices instables, fatigue, sédation conduisant à une sensation d'épuisement et d'endormissement, surtout au début du traitement et en cas d'administration de doses plus élevées, ralentissement du temps de réaction, somnolence, élocution lente ou indistincte, irritabilité, hypothermie

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Examens : Hausse des enzymes hépatiques

Infections et infestations : Pneumonie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Faiblesse musculaire, spasmes musculaires fréquents.

Troubles 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 : Idéation et comportement suicidaires, réactions psychotiques, hallucinations, délire, états d'agitation aiguë, anxiété, troubles affectifs, émoussement affectif, agressivité, colère, accès de rage, agitation, difficulté à s'endormir ou à dormir, insomnie, cauchemars, perte de libido.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Détresse respiratoire, dépression respiratoire, pneumonie d'aspiration, 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 TEVA-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 signalés après la commercialisation du médicament

TEVA-CLOBAZAM peut causer une sédation entraînant une fatigue et une somnolence, surtout au début du traitement et en cas d'administration de doses plus élevées.

Le clobazam peut aussi produire un ralentissement ou un embrouillement de l'élocution, une instabilité de la démarche et des autres fonctions motrices, des troubles visuels (nyctagmus, diplopie), un gain pondéral ou une perte de la libido. Ce type de réactions survient surtout si les doses sont élevées ou que le traitement perdure, mais elles sont réversibles.

Des réactions paradoxales peuvent se produire, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Ces réactions, dont la survenue commande l'arrêt du traitement par TEVA-CLOBAZAM, comprennent les manifestations suivantes : agitation, difficulté à s'endormir ou éveils nocturnes, irritabilité, états d'agitation aigus, anxiété, agressivité, délire, crises de rage, cauchemars, hallucinations, réactions psychotiques, tendances suicidaires ou spasmes musculaires fréquents.

Une tolérance et une dépendance au clobazam peuvent se développer, surtout en cas d'utilisation prolongée.

Une amnésie antérograde peut survenir même si les doses de benzodiazépines se situent dans l'intervalle normal, mais plus particulièrement si elles sont élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements déplacés.

TEVA-CLOBAZAM peut causer une dépression respiratoire, en particulier s'il est administré en doses élevées. Par conséquent, une insuffisance respiratoire peut survenir ou s'aggraver, en particulier chez les patients dont la fonction respiratoire est déjà compromise (p. ex. chez les sujets atteints d'asthme bronchique) ou qui souffrent de lésion cérébrale. Des cas de pneumonie d'aspiration et de pneumonie ont été signalés avec l'administration de clobazam. De 2 % dans le groupe sous placebo, la fréquence de pneumonie observée dans un essai contrôlé d'une durée de 15 semaines sur le syndrome de Lennox-Gastaut a augmenté jusqu'à 7 % chez les patients exposés à une dose quotidienne maximale de 20 mg chez les ≤ 30 kg et de 40 mg chez les ≥ 30 kg.

Effets indésirables observés après la commercialisation lors d'un essai clinique mené 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 en bonne santé ainsi qu'à 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 à doses uniques ou multiples menées chez des volontaires sains ainsi que deux études à double insu menées chez des patients atteints du SLG (Étude 1 et 2). Seule l'étude 1 comprenait un groupe placebo, ce qui a permis de comparer le taux d'effets indésirables observés à diverses doses de clobazam avec celui observé avec le placebo.

L'étude 1 (N = 238) était une étude à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo qui consistait en une période de référence de 4 semaines suivie par une période d'ajustement posologique de 3 semaines et une période d'entretien de 12 semaines. L'étude 2 (N = 68), qui consistait quant à elle en une période de référence de 4 semaines suivie par une période d'ajustement posologique de 3 semaines et une période d'entretien de 4 semaines, était une étude à répartition aléatoire et à double insu se proposant de comparer les effets d'une dose faible avec ceux d'une dose élevée de clobazam.

Tableau 1 — Effets indésirables de fréquence ≥ 5 % survenus plus souvent pendant le traitement dans n'importe quel groupe de traitement que dans le groupe sous placebo

	Placebo N = 59 %	Dose de clobazam			Ensemble des doses de clobazam N = 179 %
		Faible ^a N = 58 %	Intermédiaire ^b N = 62 %	Élevée ^c N = 59 %	
Troubles gastro-intestinaux					
Vomissements	5	9	5	7	7
Constipation	0	2	2	10	5

Dysphagie	0	0	0	5	2
Troubles généraux et problèmes au point d'administration					
Pyrexie	3	17	10	12	13
Irritabilité	5	3	11	5	7
Fatigue	2	5	5	3	5
Infections et infestations					
Infection des voies respiratoires supérieures	10	10	13	14	12
Pneumonie	2	3	3	7	4
Infection des voies urinaires	0	2	5	5	4
Bronchite	0	2	0	5	2
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Diminution de l'appétit	3	3	0	7	3
Augmentation de l'appétit	0	2	3	5	3
Troubles du système nerveux					
Somnolence ou sédation	15	17	27	32	26
Somnolence	12	16	24	25	22
Sédation	3	2	3	9	5
Léthargie	5	10	5	15	10
Salivation	3	0	13	14	9
Ataxie	3	3	2	10	5
Hyperactivité psychomotrice	3	3	3	5	4
Tremblements	0	2	7	2	3
Dysarthrie	0	2	2	5	3
Troubles psychiatriques					
Agressivité	5	3	8	14	8
Insomnie	2	2	5	7	5
Troubles respiratoires					
Toux	0	3	5	7	5
Congestion nasale	2	5	0	2	2
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Éruptions cutanées	3	2	3	5	3

^a 0,25 mg/kg/jour sous forme de comprimés administrés par voie orale pendant 5 à 18 semaines

^b 0,5 mg/kg/jour sous forme de comprimés administrés par voie orale pendant 5 à 18 semaines

^c 1,0 mg/kg/jour sous forme de comprimés administrés par voie orale pendant 5 à 18 semaines

Les effets indésirables associés à l'interruption du traitement par le clobazam chez $\geq 1\%$ des patients comprenaient, par ordre décroissant de fréquence, la léthargie, la somnolence, l'ataxie, l'agressivité, la fatigue et l'insomnie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes

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

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

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques liés à l'usage concomitant d'opioïdes.)

Aperçu

Le clobazam est un inducteur faible du CYP3A4. Comme certains contraceptifs hormonaux sont métabolisés par le CYP3A4, leur efficacité peut diminuer s'ils sont administrés avec du clobazam. D'autres formes de contraception non hormonales sont donc recommandées lors de l'utilisation de TEVA-CLOBAZAM.

Le clobazam inhibe le CYP2D6, aussi un ajustement de la dose des médicaments métabolisés par le CYP2D6 peut-il être nécessaire.

L'administration concomitante de médicaments qui inhibent le système enzymatique du cytochrome P₄₅₀ peut augmenter et prolonger l'action de TEVA-CLOBAZAM.

En résumé, si TEVA-CLOBAZAM est administré en concomitance avec un autre agent antiépileptique, la posologie doit être ajustée sous surveillance médicale régulière (par ÉEG), car des interactions avec la médication anticonvulsivante de base du patient peuvent se produire. On recommande en outre de surveiller les concentrations sanguines de l'agent administré en concomitance.

Interactions médicament-médicament

À une exception près, les études sur les interactions potentielles du clobazam avec d'autres agents antiépileptiques n'ont pas montré d'interactions significatives avec la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine. L'étude sortant du lot a signalé 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, chez 63 % des patients qui prenaient de la phénytoïne, chez 13 % des patients qui prenaient du valproate et chez 14 % des patients qui prenaient du phénobarbital. On croit que les observations contradictoires des différentes études sont attribuables à des variations quant à la sensibilité des patients; bien que cela soit inhabituel, des interactions cliniquement significatives peuvent survenir.

Tableau 2 — Interactions médicament-médicament potentielles ou établies

Clobazam	Réf.	Effet	Commentaire clinique
-----------------	-------------	--------------	-----------------------------

Carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, valproate	EC	Légère diminution des taux sanguins de clobazam En ce qui concerne le <i>N</i> -desméthylclobazam : Concentrations sériques plus faibles avec le valproate, mais plus élevées avec la carbamazépine et la phénytoïne	Surveiller la concentration sanguine des agents antiépileptiques et ajuster la dose en conséquence sous surveillance médicale si l'état clinique le justifie.
Diphénylhydantoïne	EC	Légère diminution des taux sanguins de clobazam En ce qui concerne le <i>N</i> -desméthylclobazam : Concentrations sériques plus élevées avec la diphénylhydantoïne	Surveiller la concentration sanguine des agents antiépileptiques et ajuster la dose en conséquence sous surveillance médicale si l'état clinique le justifie.
Inhibiteurs puissants du CYP2C19 p. ex. fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine Inhibiteurs modérés du CYP2C19 p. ex. oméprazole	EC	Hausse possible de l'exposition au <i>N</i> -desméthylclobazam, métabolite actif du clobazam, et partant, du risque de réactions indésirables dose-dépendantes.	Un ajustement de la dose de clobazam pourrait être nécessaire en cas d'administration concomitante.
Alcool	EC	Possibilité d'augmentation importante des taux plasmatiques de clobazam d'environ 50 %	Les patients doivent être mis en garde contre le risque d'effets additifs en cas de consommation d'alcool pendant le traitement par le clobazam (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Autres déprimeurs du système nerveux central p. ex. antipsychotiques, anxiolytiques, certains antidépresseurs, anticonvulsivants, antihistaminiques sédatifs, anesthésiques, hypnotiques ou analgésiques narcotiques, autres sédatifs	EC	Potentialisation mutuelle des effets à prévoir en cas de consommation d'alcool ou d'administration concomitantes de ces agents et de clobazam, en particulier si ce dernier est pris en doses élevées. L'utilisation concomitante de clobazam et d'autres déprimeurs du SNC peut augmenter le risque de sédation et de somnolence.	Des précautions particulières sont requises si le clobazam est administré à une personne intoxiquée par de telles substances (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Lithium	EC	Potentialisation mutuelle des effets à prévoir	Des précautions particulières sont requises si le clobazam

			est administré à une personne intoxiquée par de telles substances (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).
Analgésiques narcotiques	EC	Possibilité d'intensification d'une euphorie potentielle susceptible d'entraîner une augmentation de la dépendance psychologique	Précautions particulières requises
Agents myorésolutifs et oxyde nitreux	EC	Possibilité d'augmentation des effets	Précautions particulières requises

Légende : É = Étude de cas ; EC = Essais cliniques ; T = Interaction théorique

Interactions médicament-aliments

La consommation d'aliments pendant la prise du clobazam a des effets variables sur la vitesse d'absorption.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions potentielles entre le clobazam et les herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions potentielles entre le clobazam et les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiées.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- TEVA-CLOBAZAM doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- TEVA-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 de TEVA-CLOBAZAM doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.
- La posologie et la durée du traitement doivent être ajustées en fonction de la gravité de l'affection et de la réponse clinique de chaque patient.
- On doit porter une attention particulière au risque de perturbation de la vigilance et de la vitesse de réaction.
- Le principe fondamental est de maintenir la dose aussi faible que possible.
- **Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale :** La dose de TEVA-CLOBAZAM utilisée chez ces patients, y compris les métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19, doit être plus faible (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- **Emploi chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique :** Dans le cas des patients atteints d'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique moins prononcée, on recommande de surveiller la fonction respiratoire du patient et, au besoin, de réduire la posologie de TEVA-CLOBAZAM (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDESIRABLES*).
- **Emploi chez les patients atteints de faiblesse musculaire préexistante ou d'ataxie spinale ou cérébelleuse :** Dans le cas des patients atteints de faiblesse musculaire préexistante ou d'ataxie spinale ou cérébelleuse, on recommande d'effectuer une surveillance particulière de l'état du malade et, au besoin, de réduire la posologie de TEVA-CLOBAZAM (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).
- Afin de vérifier s'il faut poursuivre le traitement, on doit réévaluer le patient après une période maximale de 4 semaines, puis régulièrement par la suite.

Dose recommandée et ajustement posologique

Comprimés pour administration orale

Adultes : On recommande d'administrer d'abord de faibles doses, p. ex. 5 – 15 mg/jour, puis d'augmenter la posologie quotidienne graduellement, jusqu'à un maximum de 80 mg au besoin.

Enfants de 2 à 16 ans : La dose initiale devrait être de 5 mg/jour chez les enfants, posologie qui peut être augmentée à intervalles de 5 jours, jusqu'à un maximum de 40 mg/jour.

Nourrissons ≤ 2 ans : La dose quotidienne initiale chez les nourrissons est de 0,5 – 1 mg/kg/jour.

Personnes âgées : En raison de la diminution de la fonction des organes chez les patients âgés, on recommande de leur administrer des doses initiales plus faibles et d'augmenter la posologie

graduellement. On recommande également de surveiller leur réponse au médicament ainsi que l'apparition d'effets indésirables.

Métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 : Comme les concentrations de *N*-desméthylclobazam — métabolite actif du clobazam — sont plus élevées chez ces patients, la dose de départ que l'on doit administrer aux métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 doit correspondre à la plus faible dose initiale recommandée, et l'augmentation de la posologie, qui doit être lente, doit respecter la tolérance du patient et s'arrêter à la moitié de la dose maximale recommandée pour le groupe d'âge dans lequel se situe le sujet. En cas de besoin, on pourra, en fonction de la réponse clinique, procéder à un nouvel ajustement posologique après 21 jours, et porter la dose au maximum recommandé selon le groupe d'âge du patient.

Insuffisance hépatique : Les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique légère ou modérée doivent recevoir une dose initiale faible, et l'augmentation posologique doit être faite graduellement, sous étroite surveillance. Par conséquent, la dose de départ que l'on doit administrer à ces patients doit correspondre à la plus faible dose initiale recommandée, et l'augmentation de la posologie, qui doit être lente, doit respecter la tolérance du patient et s'arrêter à la moitié de la dose maximale recommandée pour le groupe d'âge dans lequel se situe le sujet. En cas de besoin, on pourra, en fonction de la réponse clinique, procéder à un nouvel ajustement posologique après 21 jours, et porter la dose au maximum recommandé selon le groupe d'âge du patient. Le métabolisme du clobazam chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave n'est pas suffisamment connu pour que l'on puisse statuer (*voir CONTRE-INDICATIONS*).

Comme c'est le cas avec toutes les autres benzodiazépines, une interruption brusque du traitement peut précipiter des convulsions ainsi que des symptômes de sevrage. On recommande donc de réduire la dose de TEVA-CLOBAZAM graduellement avant de mettre définitivement fin au traitement. Pour ce faire, on doit réduire la dose quotidienne totale de 5 à 10 mg/jour chaque semaine, jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

Comme pour les autres benzodiazépines, on doit garder à l'esprit la possibilité que l'efficacité de l'anticonvulsivant diminue avec la poursuite du traitement.

Si la dose quotidienne est fractionnée, la partie la plus importante doit être prise le soir. La dose quotidienne peut être administrée en une seule prise le soir jusqu'à concurrence de 30 mg.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose de TEVA-CLOBAZAM doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de son oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine approche, il doit laisser tomber la dose oubliée et ne prendre que la suivante, sans tenter de se rattraper. Il ne doit pas prendre deux doses en même temps.

Administration

Administer les comprimés entiers ou en demis, coupés le long de la rainure.

SURDOSAGE

Symptômes : Le surdosage de benzodiazépines (TEVA-CLOBAZAM compris), ou l'intoxication par ces agents, peuvent entraîner une dépression du système nerveux central associée à de la somnolence, de la confusion et de la léthargie, dépression qui, en progressant, peut mener à l'ataxie, à une diminution des réflexes, à une augmentation de la sédation, à la dépression respiratoire, à l'hypotension et, dans de rares cas, au coma ou à la mort. Le risque d'issue mortelle est plus élevé en cas d'intoxication mixte avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central.

Lorsque le surdosage est massif, on observe des effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle. Lorsque l'effet du médicament commence à s'estomper, les patients présentent des signes d'énervement et de stimulation excessive.

Traitement : On recommande de tenir compte de la possibilité que le surdosage comporte l'ingestion de plusieurs agents et de surveiller l'état de conscience, la respiration, le pouls et la tension artérielle. En cas de dépression respiratoire et/ou de coma, on doit soupçonner la présence d'autres dépresseurs du système nerveux central. On recommande de recourir aux mesures de soutien générales, pour maintenir la fonction cardiorespiratoire, et d'administrer des liquides intraveineux. Le lavage gastrique peut être utile s'il est effectué peu après l'ingestion de TEVA-CLOBAZAM. L'élimination secondaire du clobazam, au moyen de la diurèse forcée ou de l'hémodialyse, est inefficace. On doit avoir à portée de main l'équipement nécessaire pour la prise en charge des complications, comme l'obstruction des voies respiratoires ou l'insuffisance respiratoire. L'hypotension peut être traitée par expansion volumique à l'aide de substituts du plasma et, au besoin, par l'administration d'agents sympathicomimétiques.

Faute d'expérience suffisante, on ne peut se prononcer sur l'efficacité de la physostigmine (un agent cholinergique) ou du flumazénil (un antagoniste des benzodiazépines) comme traitement complémentaire du surdosage.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le clobazam est une 1,5-benzodiazépine dotée de propriétés anticonvulsivantes.

Le mécanisme d'action du clobazam n'est pas entièrement élucidé, mais on croit que cette 1,5-benzodiazépine potentialiserait la neurotransmission GABAergique par suite d'une liaison plus importante au récepteur GABA_{Aα2} des benzodiazépines.

En général, le mode d'action antiépileptique du clobazam est probablement en grande partie analogue à celui des 1,4-benzodiazépines. La différence entre l'efficacité thérapeutique et la neurotoxicité du clobazam (une 1,5-benzodiazépine) et celles des 1,4-benzodiazépines est peut-être due au fait que les deux n'exercent pas le même degré d'action agoniste à l'endroit des récepteurs benzodiazépiniques de haute affinité, ou que leur action relative, à l'endroit des récepteurs de haute et de basse affinité, est différente.

Pharmacodynamie

Des études électrophysiologiques ont montré que les benzodiazépines potentialisent la transmission GABAergique à tous les niveaux du névraxe, incluant la moelle épinière, l'hypothalamus, l'hippocampe, le locus niger, le cortex cérébelleux et le cortex cérébral. Les benzodiazépines accentuent les changements induits par l'interaction du GABA avec ses récepteurs, ce qui entraîne une diminution du taux de décharges des neurones critiques dans plusieurs régions du cerveau.

Électrocardiographie

L'effet du clobazam sur divers intervalles de l'ÉCG a été évalué dans une étude approfondie de l'intervalle QT, menée à double insu avec comparateur actif et double placebo auprès de 280 sujets en bonne santé (70 par groupe de traitement) répartis aléatoirement en groupes parallèles. Le médicament à l'étude a été administré les jours 1 à 29. Les doses de clobazam ont été portées à 40 mg/jour (20 mg *bid*) et à 160 mg/jour (80 mg *bid*); le jour 29, seule la dose matinale a été administrée. Les ÉCG ont été enregistrés au début de l'étude ainsi qu'au jour 29.

Le clobazam a été associé à un raccourcissement de l'intervalle QTcF. Pour le groupe sous clobazam à 40 mg, l'intervalle de confiance à 90 % pour la comparaison avec le placebo ne comprenait pas la valeur 0 dans 10 mesures sur 13, et 4 heures après l'administration de la dose, la différence moyenne maximale par rapport au placebo se chiffrait à -5,3 ms (IC_{90 %} : -7,5 à -3,1). Pour le groupe sous clobazam à 160 mg, l'intervalle de confiance à 90 % pour la comparaison avec le placebo ne comprenait la valeur 0 dans aucune des mesures, et 4 heures après l'administration de la dose, la différence moyenne maximale par rapport au placebo se chiffrait à -6,5 ms (IC_{90 %} : -8,7 à -4,3). Le clobazam n'a pas eu d'effet notable sur la durée du complexe QRS.

Le clobazam prolonge l'intervalle PR. Dans le groupe recevant 40 mg, une prolongation courte mais statistiquement significative de l'intervalle PR a été observée dans 8 mesures sur 13 après

l'administration de la dose, et après 2 heures, la différence moyenne maximale par rapport au placebo se chiffrait à 4,5 ms (IC₉₀ % : 2,6 à 6,5). Dans le groupe recevant 160 mg, une prolongation statistiquement significative de l'intervalle PR a été observée dans 8 mesures sur 13 après l'administration de la dose, et après 4 heures, la différence moyenne maximale par rapport au placebo se chiffrait à 3,9 ms (IC₉₀ % : 1,9 à 6,0).

Le clobazam tend à augmenter la fréquence cardiaque. Dans le groupe ayant reçu 40 mg de clobazam, on a observé une différence moyenne positive de faible amplitude mais statistiquement significative par rapport au placebo dans 7 mesures sur 13, la différence moyenne maximale se chiffrant à 3,4 bpm (IC₉₀ % : 2,0 à 4,9) à 6 heures. Dans le groupe ayant reçu 160 mg de clobazam, on a observé une différence moyenne positive de faible amplitude mais statistiquement significative par rapport au placebo dans 8 mesures sur 13, la différence moyenne maximale se chiffrant à 5,8 bpm (IC₉₀ % : 4,3 à 7,3) à 16 heures.

Pharmacocinétique

Aucune étude n'a montré de corrélation franche entre les taux sériques de clobazam ou de *N*-desméthylclobazam et l'efficacité du clobazam. La plupart des comptes rendus mentionnent qu'il n'existe qu'une très faible corrélation, voire aucune, entre la dose de clobazam (ou les taux sanguins) et les effets cliniques du médicament. Les taux sanguins thérapeutiques du clobazam se situent entre 50 et 300 ng/mL et, dans ces circonstances, les taux correspondants de *N*-desméthylclobazam sont de 1000 à 4000 ng/mL. On ne sait pas encore quelles sont les concentrations sériques qui devraient donner lieu à des effets anticonvulsivants, mais on peut présumer que les limites de l'intervalle thérapeutique sont de l'ordre des valeurs indiquées ci-dessus. Étant donné que les concentrations sanguines du *N*-desméthylclobazam sont 10 à 20 fois plus élevées que celles du clobazam et que ce métabolite exerce lui aussi des effets antiépileptiques, sa contribution peut être plus importante que celle du composé parent comme tel eu égard à l'efficacité antiépileptique du clobazam.

Absorption : Comme celles de toutes les benzodiazépines, l'absorption orale du clobazam est rapide et complète, s'élevant à au moins 87 %. La biodisponibilité relative des comprimés de clobazam ne diffère pas sensiblement de celle d'une solution de cet agent dans du propylèneglycol. Les concentrations plasmatiques maximales de clobazam observées 0,25 à 4 heures après l'administration d'une dose unique de 20 mg varient grandement d'un sujet à l'autre, allant de 222 à 709 mg/mL. La consommation d'aliments pendant la prise du médicament a des effets variables sur l'absorption de ce dernier.

Distribution : Le clobazam est très lipophile et se distribue rapidement dans l'organisme, notamment dans les tissus adipeux et la matière grise. Moins de 1 à 4 heures après l'administration du médicament, le clobazam se sera accumulé dans la matière blanche, d'où il sera redistribué abondamment. À l'état d'équilibre, le volume de distribution apparent est

d'environ 100 L. *In vitro*, le taux de liaison du clobazam et du *N*-desméthylclobazam aux protéines plasmatiques est d'environ 80 à 90 % et 70 %, respectivement.

Métabolisme : Le clobazam subit un métabolisme hépatique important. La principale voie métabolique du clobazam consiste en une *N*-déméthylation, qui résulte principalement de l'action du CYP3A4 et, dans une moindre mesure, de celle du CYP2C19 et du CYP2B6. Les principaux métabolites retrouvés dans le plasma sont le *N*-desméthylclobazam et le 4-hydroxyclobazam. Actif, le *N*-desméthylclobazam est le principal métabolite circulant chez l'être humain. Le *N*-desméthylclobazam subit un métabolisme important, qui résulte principalement de l'action du CYP2C19.

De faibles quantités de 4-hydroxy-*N*-desméthylclobazam sont également observées. La concentration plasmatique du *N*-desméthylclobazam culmine 24 à 72 heures après l'administration d'une dose unique de 30 mg de clobazam.

Excrétion : Chez l'homme, environ 90 % de la radioactivité émise par le ¹⁴C-clobazam a été décelée dans l'urine après l'administration orale du composé. La demi-vie du *N*-desméthylclobazam (36 à 46 heures, pour une moyenne de 42) est beaucoup plus longue que celle du clobazam (10 à 30 heures, pour une moyenne de 18).

Population et cas particuliers

Personnes âgées : La demi-vie du clobazam augmente avec l'âge du patient. Chez la personne âgée, on observe que la clairance du médicament a tendance à diminuer après l'administration orale; la demi-vie terminale est plus longue et le volume de distribution est plus élevé. Ce phénomène peut donner lieu à une accumulation plus importante que celle observée chez les sujets plus jeunes, lorsque le médicament est administré en doses multiples. La relation entre le vieillissement et la clairance et le profil d'accumulation du clobazam semble également s'appliquer au métabolite actif (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Sexe : Des analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la clairance du clobazam observée chez les femmes ne diffère pas de celle observée chez les hommes.

Race : Selon diverses analyses pharmacocinétiques de population incluant des sujets d'origine européenne (75 %), afro-américaine (15 %) et asiatique (9 %), rien n'indique que la race ait un effet cliniquement significatif sur la clairance du clobazam.

Insuffisance hépatique : On ne dispose que de peu de données pour caractériser les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du clobazam. En cas d'affection hépatique, et le métabolisme, et la liaison du clobazam aux protéines plasmatiques peuvent être modifiés, ce qui a une incidence sur les taux plasmatiques du médicament. Chez les patients atteints d'hépatopathie grave, le volume de distribution du clobazam augmente et la demi-vie terminale

est plus longue. On doit donc ajuster la posologie chez les insuffisants hépatiques (*voir* **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance rénale : Une différence a été observée entre la concentration plasmatique mesurée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée et celle mesurée chez les sujets en bonne santé, mais on ignore la portée clinique de cette variation. Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ou terminale (IRT) n'ont pas fait l'objet d'études (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Les comprimés TEVA-CLOBAZAM doivent être conservés dans leur contenant d'origine. Garder ce produit dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants. Conserver les doses unitaires et les plaquettes alvéolées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de l'humidité élevée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANIPULATION

Aucune

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour l'administration par voie orale.

Composition :

Chaque comprimé de 10 mg contient les substances suivantes : silice colloïdale, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, glycolate d'amidon sodique, amidon et talc.

Présentation :

TEVA-CLOBAZAM (clobazam) à 10 mg est offert sous forme de comprimés plats à bord biseauté, de forme ronde et de couleur blanche à blanc cassé, portant les marques N | N du côté rainuré et C10 de l'autre.

TEVA-CLOBAZAM est offert en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

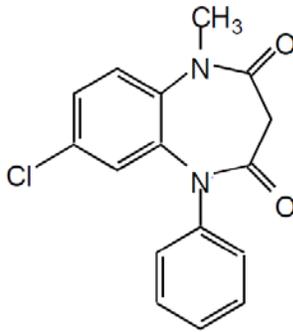
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Clobazam [DCI]

Dénomination systématique : 7-Chloro-1-méthyl-5-phényl-1*H*-1,5-benzodiazépine-2,4(3*H*,5*H*)-dione

Formule et masse moléculaires : C₁₆H₁₃ClN₂O₂ ; 300,7 g/mol, respectivement

Formule développée :



Description : Poudre cristalline inodore de couleur blanche, soluble dans le chloroforme et le méthanol, mais très peu dans l'eau. Point de fusion : 182 ± 3 °C

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de clobazam à 10 mg — TEVA-CLOBAZAM (Teva Canada Limitée) et FRISIUM® (Hoechst-Roussel Canada Inc.) —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux variables indépendantes dans laquelle 16 sujets adultes en bonne santé de sexe masculin ont reçu une dose unique du médicament alors qu'ils étaient à jeun.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Clobazam (2 × 10 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	7406 7706 (28)	7480 7758 (28)	99	96,9 – 101,7
ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng•h/mL)	6768 6956 (23)	6836 7004 (22)	99	96,9 – 101,6
C _{max} (ng/mL)	354 359 (16)	379 381 (10)	94	87,2 – 100,8
t _{max} ³ (h)	2,27 (1,3)	1,73 (1,0)		
t _{1/2} ³ (h)	22,6 (8,0)	22,7 (7,9)		

¹ Comprimé TEVA-CLOBAZAM (clobazam) à 10 mg (Teva Canada Limitée, Canada).

² Comprimés FRISIUM® (clobazam) à 10 mg (Hoechst-Roussel Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Sept études à double insu avec témoins placebos ont été publiées dans lesquelles le clobazam a été administré comme traitement d'appoint à un schéma antiépileptique établi; ces études ont montré que les effets du clobazam étaient significativement supérieurs à ceux du placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études sur les interactions médicamenteuses

Études in vitro

Le clobazam n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6 ou UGT2B4 *in vitro*. Le *N*-desméthylclobazam a produit une faible inhibition du CYP2C9, de l'UGT1A4, de l'UGT1A6 et de l'UGT2B4.

Le clobazam et le *N*-desméthylclobazam n'ont pas augmenté de manière significative l'activité du CYP1A2 ou du CYP2C19, mais ils ont induit celle du CYP3A4. Le clobazam et le *N*-desméthylclobazam ont également produit une augmentation de l'ARNm codant l'UGT1A1, mais à des concentrations nettement supérieures à celles que l'on observe dans le plasma. On n'a pas évalué si le clobazam ou le *N*-desméthylclobazam peuvent induire le CYP2B6 et le CYP2C8.

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

D'après une extrapolation faite à partir de données pharmacogénomiques, les inhibiteurs puissants (p. ex. fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (p. ex. oméprazole) du CYP2C19 peuvent entraîner une augmentation de l'exposition au *N*-desméthylclobazam — métabolite actif du clobazam —, augmentation pouvant aller jusqu'au quintuple. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie du clobazam en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP2C19.

L'alcool, a-t-on signalé, fait augmenter d'environ 50 % l'exposition plasmatique maximale au clobazam. L'alcool peut avoir des effets additifs sur le SNC lorsqu'il est pris avec du clobazam.

Pharmacogénomique

Polymorphe, le CYP2C19 est la principale enzyme qui métabolise le *N*-desméthylclobazam, pharmacologiquement actif. Comparativement à celles observées chez les métaboliseurs rapides des substrats du CYP2C19, l'ASC et la C_{max} du *N*-desméthylclobazam sont environ 3 à 5 fois plus élevées chez les métaboliseurs lents (p. ex. les sujets porteurs du génotype *2/*2) et 2 fois plus élevées chez les métaboliseurs intermédiaires (p. ex. les sujets porteurs du génotype *1/*2). La prévalence des métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 diffère en fonction de l'origine raciale/ethnique. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients connus comme étant de lents métaboliseurs des substrats du CYP2C19 (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

En ce qui a trait au clobazam, l'exposition générale est semblable chez les deux, qu'ils soient métaboliseurs lents ou rapides des substrats du CYP2C19.

Pharmacodynamie - Données chez l'animal

Les études pharmacologiques menées chez l'animal ont montré que le clobazam peut supprimer les convulsions induites par toute une variété de procédés expérimentaux. En ce qui a trait à l'inhibition des convulsions induites par un électrochoc chez la souris, le clobazam est plus efficace que l'acide valproïque, mais moins que le clonazépam.

Bien que la comparaison avec le diazépam et le phénobarbital donne des résultats variables dans ce modèle, les effets anticonvulsivants de ces trois substances peuvent probablement être considérés comme similaires.

Comme en témoigne la DE_{50} , l'effet anticonvulsivant du clobazam contre les convulsions induites par le bruit chez la souris est moins marqué que celui du clonazépam et du diazépam. Dans la plupart des cas cependant, le clobazam s'est révélé plus puissant que les autres antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine et acide valproïque), en particulier pour ce qui est des convulsions induites par des agents chimiques (tableau 3).

Tableau 3 — Activité anticonvulsivante (DE_{50} [mg/kg *po*]) de divers antiépileptiques contre les convulsions induites par un agent chimique chez la souris

	Pentylènetétrazo le 125 mg/kg	Picrotoxine 15 mg/kg	Bicuculline 5 mg/kg	Isoniazide 600 mg/kg	Nicotine 1,5 mg/kg	Strychnine 1,2 mg/kg
Clobazam	1,7	4,7	16,2	10,7	2,3	10,4
Diazépam	0,41	4,1	10,0	2,8	0,80	4,9
Clonazépam	0,038	2,3	1,0	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	25,0	18,1	> 100
Valproate	158	75,4	362	494	168	> 800

Bien que la DE_{50} soit un indice important, elle ne constitue pas une mesure de la valeur thérapeutique, car elle a l'inconvénient de ne pas tenir compte des effets secondaires susceptibles de limiter l'utilisation d'un médicament donné. Par contre, l'indice de protection (IP) est un indicateur plus fiable à cet égard. En effet, l'IP est donné par le rapport DT_{50}/DE_{50} , quotient dans lequel DT_{50} correspond à la dose à partir de laquelle 50 % des animaux présentent des signes d'ataxie dans le test du manchon tournant (rotarod). Par conséquent, si on a $IP > 1$, il s'ensuit que les effets anticonvulsivants se manifesteront avant les effets indésirables ataxiques. Plus l'IP est élevé, plus la marge de sécurité séparant l'effet désirable (anticonvulsivant) de l'effet indésirable (ataxie) est grande. Or lorsqu'on compare le clobazam aux autres antiépileptiques sur la base de cet indice, on s'aperçoit que ce dernier est supérieur au diazépam, au clonazépam, au phénobarbital et à l'acide valproïque. Quant à la carbamazépine et à la phénytoïne, ces deux agents sont tantôt inférieurs, tantôt supérieurs au clobazam dans les tests respectifs (tableau 4).

Tableau 4 — Indice de protection du clobazam et d'autres antiépileptiques dans divers tests mesurant l'activité anticonvulsivante chez la souris

	Électrochocs	Pentylènetétrazole (crises toniques)	Pentylènetétrazole (crises 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

Finalement, les effets anticonvulsivant, sédatif et myorésolutif du clobazam (une 1,5-benzodiazépine) ont été comparés avec ceux de dix 1,4-benzodiazépines différentes. Le rapport entre chaque effet spécifique et l'effet anticonvulsivant montre que le clobazam est un anticonvulsivant hautement spécifique.

Pharmacocinétique – Données chez l'animal

Absorption

L'absorption du clobazam, administré par voie orale, a été pratiquement complète chez les trois espèces animales. Les données, présentées dans le tableau 5, montrent également les concentrations sanguines maximales, correspondant à la concentration totale, chez chaque espèce animale examinée, ainsi que le moment où elles ont été atteintes (t_{max}). On entend par concentration totale la concentration du clobazam plus celle des métabolites.

Tableau 5 — Concentrations sanguines observées après l'administration orale de ^{14}C -clobazam

Espèce	n	Concentration maximale totale ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	Dose (mg/kg)
Rat	6	0,046 \pm 0,012	0,5	0,52
Chien	5	0,24 \pm 0,043	2 – 4	0,5
Singe	2	0,67 \pm 0,82	0,5;1	2,5

Distribution

Le tableau 6 montre le taux de liaison aux protéines sériques lorsque les concentrations sériques se situent entre 0,05 et 10 $\mu\text{g/mL}$.

Tableau 6 — Liaison du ¹⁴C-clobazam aux protéines sériques

Espèce	Liaison (%)	Plage des concentrations évaluées (µg/mL)
Rat	66 ± 2	0,05 ± 10
Chien	83 ± 2	0,05 ± 10
Singe	76 ± 3	0,05 ± 10
Être humain	85 ± 3	0,05 ± 10

Métabolisme

Le clobazam étant métabolisé abondamment, aucun des animaux étudiés ne l'a excrété tel quel.

Les deux transformations chimiques les plus importantes que subit le clobazam lors du métabolisme sont la désalkylation et l'hydroxylation. Particulièrement prononcé chez le chien, le processus de N₁-désalkylation s'observe autant avec les 1,4-benzodiazépines qu'avec les 1,5-benzodiazépines. Dans le cas de l'hydroxylation en position 3 toutefois, cette réaction chimique, que l'on observe avec les 1,4-benzodiazépines (p. ex. le diazépam), ne se produit pas avec le clobazam, phénomène qui pourrait être caractéristique des 1,5-benzodiazépines en général.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique par voies orale et intraveineuse, plus des deux tiers de la radioactivité associée au médicament ont été détectés dans les fèces; les chiens toutefois ont excrété environ trois quarts de la radioactivité dans l'urine, peu importe la voie d'administration. Chez le singe aussi l'excrétion était surtout urinaire. Chez les trois espèces, l'excrétion rénale était tout aussi rapide que l'élimination dans le sang ou le plasma (tableau 7). Chez toutes les espèces, l'élimination était pratiquement complète au bout de 48 heures.

Tableau 7 — Excrétion du ¹⁴C-clobazam chez diverses espèces animales

Espèce	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Excrétion (% de la dose administrée)		
			Urine	Fèces	Total
Rat	Intraveineuse	0,1	27 ± 1	73 ± 6	100 ± 6
Rat	Orale	0,52	29 ± 6	71 ± 7	100 ± 1
Chien	Intraveineuse	0,1	78 ± 9	28 ± 4	106 ± 2
Chien	Orale	0,5	74 ± 5	28 ± 2	192 ± 3

Singe	Orale	2,5	61 ± 14	s.o.
-------	-------	-----	---------	------

Dans plusieurs études, le clobazam a présenté une activité anticonvulsivante à des doses généralement inférieures à celles entraînant des troubles moteurs (voir le tableau 4). Cette séparation est également évidente avec le *N*-desméthylclobazam. L'avantage du clobazam sur les 1,4-benzodiazépines repose principalement sur le fait que la fonction motrice n'est affectée que si les doses sont très élevées, doses nettement supérieures à celles requises pour produire un effet tranquillisant ou antiagressif. Le clobazam n'a pas eu d'effet marqué sur l'appareil cardiovasculaire, l'appareil respiratoire et l'excrétion dans les études menées chez les animaux.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Chez la souris, le DL₅₀ orale s'est échelonnée de 640 à 1101 mg/kg, la toxicité intrapéritonéale, de 289 à 615 mg/kg et la toxicité sous-cutanée, de 2250 à 2500 mg/kg. Chez le rat, les valeurs étaient de 6000 mg/kg pour le DL₅₀ orale, de 740 à 1526 mg/kg pour la DL₅₀ intrapéritonéale et de > 5000 mg/kg pour la toxicité sous-cutanée. Chez le lapin, la DL₅₀ orale s'est chiffrée à 320 mg/kg, tandis que chez le cobaye, la valeur observée a été de 109 mg/kg. Les signes ayant été observés lors des tests de toxicité aiguë comprennent la somnolence, la prostration, la réduction de l'activité spontanée, une respiration irrégulière, l'ataxie, des tremblements, des convulsions, une perte du réflexe de redressement et une chute de la température corporelle. Ces signes sont les plus fréquents à avoir été observés chez les animaux ayant reçu une dose létale.

Toxicité chronique

Pendant 6 à 18 mois, des rats ont reçu des doses de clobazam de 0, 4, 12, 20, 25, 35, 100, 200, 400, 600 ou ≥ 1000 mg/kg de poids corporel/jour, par gavage ou par le biais de leur alimentation. La dose de 100 mg/kg, administrée pendant 6 mois, a causé un léger retard de croissance transitoire chez les mâles, tandis que chez les femelles, une légère anémie transitoire et une leucocytose ont été observées. Une réduction dose-dépendante de l'activité spontanée a été observée chez les animaux ayant reçu entre 12 et 1000 mg/kg de poids corporel/jour et, dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, une réduction du gain pondéral, une dépression respiratoire et une hypothermie ont été notées. Réduction de l'activité spontanée, horripilation, adoption de la position latérale, chute de la température corporelle, dépression et décès ont été observés chez 4 animaux ayant reçu la dose de 100 mg/kg, chez 3 animaux ayant reçu 400 mg/kg et chez un animal témoin pendant la période de traitement. Une augmentation dose-dépendante des lésions hépatiques et thyroïdiennes ainsi que de lésions microscopiques consistant en des inclusions éosinophiles dans les tubes contournés proximaux chez les femelles et en granules jaunes dans le foie des mâles et des femelles a été observée chez les animaux qui, après avoir reçu 100 mg/kg pendant 2 semaines, ont reçu ensuite 200 mg/kg pendant une période allant

jusqu'à 36 semaines et enfin 600 mg/kg jusqu'à la fin des 18 mois de l'étude. Les inclusions éosinophiles étaient accompagnées d'une prolifération du réticulum endoplasmique lisse.

Des beagles ont reçu des doses de clobazam de 0, 2,5, 5, 10, 20, 40 ou 80 mg/kg pendant 6 à 12 mois, ce qui a donné lieu à des symptômes dose-dépendants, notamment à de la sédation, de l'ataxie, des tremblements légers, de la somnolence, des vomissements, des convulsions et une hausse progressive de la phosphatase alcaline sérique. Une augmentation significative du poids du foie a été observée chez les mâles et les femelles ayant reçu la dose de 80 mg/kg pendant 6 mois. Lors de l'étude de 12 mois aux doses de 0, 5, 10 et 40 mg/kg, une augmentation dose-dépendante de l'accumulation de pigments dans les hépatocytes et les cellules de Kupffer a été observée chez les animaux du groupe à 5 mg/kg. Dans une autre étude de 12 mois, dans laquelle les animaux ont reçu des doses de 0, 2,5 ou 5 mg/kg, on a constaté, au bout d'un an, la présence de granules jaunes dans les cellules épithéliales des tubes contournés proximaux des animaux du groupe à 5 mg/kg. Ces études ont montré qu'après une interruption brusque du traitement, des convulsions surviennent le surlendemain et le jour suivant.

Des décès ont été constatés (9 et 2 respectivement) dans l'étude de un an comprenant l'administration de doses de clobazam de 0, 5, 10 et 40 mg/kg et dans l'étude de 6 mois comprenant l'administration de doses de clobazam de 0, 5, 20 et 80 mg/kg, mais la cause exacte de la mort n'a pas pu être établie avec certitude. Durant la période de traitement cependant, les animaux ont eu des convulsions et leur bouche laissait voir une substance spumeuse.

Au cours d'une étude spéciale, des groupes de beagles composés d'un mâle et d'une femelle chacun ont reçu des doses orales de clobazam allant de 0 jusqu'à 40 mg/kg une fois par jour pendant 16 mois. Après 4 mois de traitement, on a évalué les symptômes de sevrage en interrompant le traitement à plusieurs reprises pendant une période allant de 1 à 9 jours. La fréquence et la gravité des symptômes de sevrage étaient liées à la durée du traitement et à la plus grande sensibilité des femelles par rapport aux mâles.

Les symptômes de sevrage observés comprenaient des tremblements, une accélération de la respiration, de violentes convulsions tonico-cloniques, une salivation abondante, la formation d'écume au niveau de la bouche, un ptosis, de la sédation, des mouvements stéréotypés de type ataxique, de l'halètement et la morsure de la langue. Ces symptômes ont généralement fini par disparaître à la reprise du traitement.

Pendant 12 mois, des beagles au nombre d'un mâle et d'une femelle par groupe ont reçu des doses orales quotidiennes de *N*-desméthylclobazam de 0 ou de ≥ 40 mg/kg.

Quarante-huit heures après l'interruption de ce traitement, des symptômes ont été observés chez le mâle (convulsions tonico-cloniques de courte durée et tremblements relativement persistants) et chez la femelle (tremblements relativement persistants).

Des doses de clobazam de 0, 2,5, 7,1 et 20 mg/kg ont été administrées par gavage à des singes rhésus pendant 52 semaines. Des symptômes dose-dépendants semblables à ceux observés chez les chiens ont également été observés chez ces singes. Ces symptômes consistaient en de la sédation, de la somnolence, de l'ataxie et de légers tremblements. On a également noté une légère réduction de la fréquence cardiaque aux doses de 2,5 et 7,1 mg/kg et de la sédation à la dose de 7,1 mg/kg. Un mâle est décédé alors qu'il était dans le coma.

Des signes de sevrage sont apparus le lendemain [de l'interruption du traitement], qui consistaient en de l'agressivité, une horripilation, de l'agitation, un faible appétit et l'adoption d'une position inhabituelle en supination. Ces signes de sevrage ont disparu après la reprise du traitement.

Chez la souris, le clobazam a été associé à des hépatomes chez les mâles ayant reçu une dose élevée. Chez le rat, une augmentation de la fréquence d'adénomes de la thyroïde a été observée chez les mâles. Trois tumeurs malignes ont été observées : deux (mâle et femelle) dans la thyroïde et une autre (femelle) dans le foie (*voir TOXICOLOGIE, Pouvoir carcinogène*). La pertinence de ces observations n'a pas été établie chez l'être humain.

Reproduction et tératologie

Des rats et des souris ont reçu, par le biais de leur alimentation, des doses orales de clobazam allant jusqu'à 200 mg/kg/jour. Ce traitement a été administré pendant une période de 60 jours, c'est-à-dire pendant la période d'accouplement, pendant toute la durée de la gestation et pendant les 21 premiers jours du développement post-natal des petits. Les doses de 200 mg/kg/jour chez la souris et de 85 mg/kg/jour chez le rat n'ont entraîné aucun effet sur la fécondité des mâles et des femelles, non plus que sur la grossesse ou le déroulement du travail. Dans le cas du rat, les petits se sont développés normalement et rien d'anormal n'a été observé dans leur comportement au cours de l'allaitement. Chez les souris, la taille des portées était normale, mais un taux de mortalité fœtale dose-dépendant a été observé dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg. Dans ces portées, les mères n'ont pas sectionné le cordon ombilical et n'ont pas nettoyé ni allaité leur progéniture. Cette anomalie chez les mères pourrait avoir été induite par le composé après l'accouchement. Une augmentation du poids du foie a été observée à la dose la plus élevée (200 mg/kg).

Pouvoir carcinogène

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

Des groupes de 60 souris mâles CD-1 et de 60 souris femelles CD-1 ont reçu des doses quotidiennes de clobazam de 0, 4, 20 ou 100 mg/kg administrées pendant 80 semaines par le biais de leur alimentation.

En raison de l'agressivité des animaux entre eux, les mâles du groupe recevant 100 mg/kg/jour ont dû accueillir un sous-groupe supplémentaire de 43 animaux de réserve. Neuf semaines après

le début de l'étude, un deuxième sous-groupe a dû être ajouté, comprenant 42 animaux de rechange.

Les mâles du sous-groupe de renfort traités à la dose de 100 mg/kg/jour ont présenté plus (8,3 %) d'altérations néoplasiques (hépatomes) que les mâles du groupe témoin (1,7 %) et que les autres mâles traités.

Des groupes de 60 rats mâles CD et de 60 rats femelles CD ont reçu des doses quotidiennes de clobazam de 0, 4, 20 ou 100 mg/kg administrées pendant 104 semaines par le biais de leur alimentation.

Les lésions macroscopiques observées à l'autopsie consistaient en un foie pâle et une augmentation du volume de la thyroïde chez les mâles ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour. Les altérations histologiques non néoplasiques associées au traitement comprenaient une augmentation de la fréquence des cas d'hyperplasie de l'endomètre, d'hyperplasie kystique de l'endomètre ainsi que des polypes endométriaux et des régions polypoïdes chez les femelles ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour. Les altérations de la thyroïde comprenaient une augmentation des adénomes folliculaires chez les mâles (21,7 % c. 5,7 % chez les témoins) ayant reçu la dose de 100 mg/kg/jour, ainsi qu'un cas de carcinome folliculaire chez un mâle (1,7 %) de ce groupe.

Deux cas de carcinome épidermoïde de la thyroïde ont été observés, soit un chez un mâle du groupe sous 100 mg/kg/jour (1,7 %) et un autre chez une femelle du groupe sous 20 mg/kg/jour (1,7 %). Les altérations hépatiques comprenaient une augmentation de la fréquence d'hyperplasie focale chez les femelles sous 20 mg/kg/jour (11,7 %) ou sous 100 mg/kg/jour (6,7 %). Le nombre de cas d'hyperplasie nodulaire a été plus élevé chez les femelles traitées par la dose de 100 mg/kg/jour (3,3 %) que chez les femelles du groupe témoin (1,7 %). Un carcinome hépatocellulaire a été découvert chez une femelle morte (1,7 %) dans le groupe sous 20 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

Pharmacologie

1. Taeuber K, Badian M, Brettel HF, et al. 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 al. 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.

Autres :

21. Étude de bioéquivalence croisée à deux variables indépendantes portant sur les comprimés de clobazam à 10 mg de Teva Canada Limitée et sur les comprimés Frisium[®], menée chez des volontaires à jeun. Février 1996. Données internes de Teva Canada Limitée.
22. Monographie de TEVA-CLOBAZAM (comprimés de clobazam) à 10 mg. Apotex Inc., Toronto (Ontario). N^o de contrôle de la présentation : 245505, date de révision : 6 mai 2021.
23. Monographie de Frisium[®] (clobazam) Lundbeck (U.S.A.)/C.R.I (Dundas, ON, Canada) 15 juin 2015.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER

TEVA-CLOBAZAM (Comprimés de clobazam)

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-CLOBAZAM puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-CLOBAZAM.

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage : Même si vous prenez TEVA-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 TEVA-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 TEVA-CLOBAZAM.
- Il doit vous surveiller pendant que vous prenez TEVA-CLOBAZAM pour déceler les signes et les symptômes de mésusage ou d'abus. Si vous ressentez un désir impérieux de prendre TEVA-CLOBAZAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous l'a prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

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

Sevrage : Si vous arrêtez subitement de prendre TEVA-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 TEVA-CLOBAZAM, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament.

TEVA-CLOBAZAM en association avec des opioïdes – la prise de TEVA-CLOBAZAM avec des opioïdes peut causer les effets suivants :

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

À quoi TEVA-CLOBAZAM sert-il?

TEVA-CLOBAZAM est utilisé comme traitement d'appoint chez les patients dont l'épilepsie n'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 TEVA-CLOBAZAM. TEVA-CLOBAZAM pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Comment TEVA-CLOBAZAM agit-il?

Appartenant à la famille des anticonvulsivants, TEVA-CLOBAZAM est un agent qui agit dans le cerveau en bloquant la propagation de l'activité convulsivante.

Quels sont les ingrédients de TEVA-CLOBAZAM?

Ingrédient médicamenteux : Le clobazam.

Ingrédients non médicamenteux : amidon, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

TEVA-CLOBAZAM est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 10 mg.

N'utilisez pas TEVA-CLOBAZAM si votre enfant ou vous-même :

- êtes allergiques à l'ingrédient actif, le clobazam, ou à l'un des autres ingrédients;
- avez reçu un diagnostic de myasthénie grave;
- souffrez de glaucome à angle étroit (pression intraoculaire élevée);
- avez des antécédents d'alcoolisme ou de dépendance aux médicaments;
- souffrez de difficulté respiratoire grave;
- souffrez d'apnée du sommeil (interruptions temporaires de la respiration durant le sommeil);
- êtes atteints d'une grave maladie du foie;
- êtes enceinte depuis moins de 3 mois (premier trimestre). Évitez toute grossesse pendant le traitement par TEVA-CLOBAZAM. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées. Si vous prévoyez une grossesse ou devenez enceinte durant le traitement, faites-en immédiatement part à votre professionnel de la santé.
- allaitez. Étant donné que TEVA-CLOBAZAM passe dans le lait maternel, si vous allaitez, vous devez cesser de le faire avant de commencer le traitement.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-CLOBAZAM ou de l'administrer à votre enfant. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez votre médecin de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- Vous avez déjà eu une éruption cutanée ou une réaction inhabituelle en prenant du clobazam ou tout autre médicament antiépileptique.
- Vous avez plus de 65 ans ou êtes dans un état affaibli.
- Vous avez reçu un diagnostic de diminution des facultés mentales en raison d'une maladie.
- Vous consommez de l'alcool ou faites usage de drogues. Ne consommez pas d'alcool pendant la prise de TEVA-CLOBAZAM.
- Vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme. Si vous avez une dépendance aux drogues ou à l'alcool, TEVA-CLOBAZAM pourrait augmenter votre dépendance.
- Vous avez des antécédents de maladie mentale, de dépression et/ou de tentatives de suicide. TEVA-CLOBAZAM augmente le risque de pensées suicidaires ou d'aggravation de la dépression.
- Vous avez des problèmes de reins ou de foie. Si tel est le cas, votre professionnel de la santé pourrait devoir ajuster la dose.
- Vous avez des problèmes respiratoires.
- Vous souffrez d'une faiblesse musculaire et/ou d'une ataxie spinale/cérébelleuse (mouvements non coordonnés soudains).
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. TEVA-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 devenez enceinte pendant le traitement par TEVA-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 sur l'innocuité des antiépileptiques durant la grossesse. Vous pouvez vous y inscrire en composant le 1-888-233-2334. Vous pouvez également trouver des informations sur ce registre en vous rendant au www.aedpregnancyregistry.org.
- Vous êtes en train d'accoucher. La prise de TEVA-CLOBAZAM immédiatement avant ou pendant l'accouchement peut avoir un effet sur le nouveau-né.
- Vous avez de la difficulté à former de nouveaux souvenirs (amnésie antérograde). L'amnésie antérograde est un phénomène qui peut survenir même si les antiépileptiques sont administrés à des doses se situant dans l'intervalle posologique normal, mais qui est nettement plus probable aux doses plus élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à des comportements déplacés.
- Vous prenez TEVA-CLOBAZAM depuis une longue période, auquel cas ses effets pourraient être moins important qu'avant.
- Vous prenez des contraceptifs.
 - TEVA-CLOBAZAM peut entraîner une diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux comme la « pilule ».
 - Utilisez d'autres moyens de contraception sûrs et efficaces pendant le traitement par TEVA-CLOBAZAM.

- Après la fin du traitement, vous devez utiliser d'autres formes de contraception jusqu'à la fin de votre cycle menstruel.
- vous avez déjà eu un problème concernant :
 - l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites;
 - 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 pertinentes

Réactions cutanées graves :

TEVA-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 TEVA-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 utilisation de machines :** Étant donné que TEVA-CLOBAZAM peut causer de la somnolence, des étourdissements et une faiblesse musculaire, attendez de voir comment vous réagissez au traitement avant d'effectuer des tâches qui nécessitent une attention particulière.
 - Ne cessez pas de prendre TEVA-CLOBAZAM soudainement. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé. L'interruption brusque la prise de ce médicament peut entraîner une hausse des convulsions ou provoquer 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'TEVA-CLOBAZAM. Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez TEVA-CLOBAZAM pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes peuvent aussi se manifester si vous prenez TEVA-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 TEVA-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.

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

Avisez votre médecin si:

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

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme TEVA-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.

Si l'une ou l'autre des manifestations suivantes se produit PENDANT le traitement par TEVA-CLOBAZAM, faites-en part à votre professionnel de la santé :

- Des pensées suicidaires ou d'automutilation

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de TEVA-CLOBAZAM en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :

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

Les substances suivantes peuvent interagir avec TEVA-CLOBAZAM :

- Les contraceptifs hormonaux (comme la « pilule »).
- Les autres antiépileptiques (comme la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, le phénobarbital).
- Les médicaments pour le traitement des infections fongiques (comme le fluconazole).
- Les antidépresseurs (comme la fluvoxamine).
- La ticlopidine, un agent utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins et aider à prévenir l'AVC et la crise cardiaque.

- L'oméprazole, utilisé pour réduire l'acidité gastrique.
- D'autres médicaments qui affectent le système nerveux (comme les antipsychotiques, les antihistaminiques qui entraînent de la somnolence, les anesthésiques, les autres sédatifs comme les somnifères).
- Le lithium, utilisé pour traiter la maladie bipolaire.
- Les narcotiques (analgésiques puissants). Une augmentation de la dépendance peut se produire.
- Les relaxants musculaires et l'oxyde nitreux (produits souvent utilisés en chirurgie ou lors d'interventions dentaires).
- L'alcool.

Utilisation de TEVA-CLOBAZAM

Les comprimés TEVA-CLOBAZAM doivent être pris par la bouche. On peut les prendre entiers ou en demis, coupés le long de la rainure.

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'interrompez pas la prise de TEVA-CLOBAZAM sans en parler à votre professionnel de la santé. L'interruption soudaine d'un traitement contre les convulsions peut provoquer de graves problèmes, y compris des crises convulsives continues. Votre professionnel de la santé vous fera savoir si votre enfant ou vous-même pouvez arrêter le traitement, et le cas échéant, il vous indiquera le moment opportun.

Si la dose quotidienne de TEVA-CLOBAZAM doit être divisée, la fraction la plus grande doit être prise le soir (vous pouvez prendre jusqu'à 30 mg en une seule dose le soir).

Si votre enfant ou vous-même prenez TEVA-CLOBAZAM pendant une période prolongée, votre professionnel de la santé effectuera des tests sanguins réguliers afin d'évaluer vos fonctions hépatique, thyroïdienne et rénale.

Dose habituelle

Adultes : La dose de départ est de 5 à 15 mg/jour et peut augmenter graduellement jusqu'à un maximum de 80 mg par jour au besoin.

Enfants de 2 à 16 ans : La dose initiale est de 5 mg/jour. On peut ensuite l'augmenter tous les 5 jours au besoin, jusqu'à concurrence de 40 mg/jour.

Nourrissons de moins de 2 ans : La dose, établie en fonction du poids corporel, sera déterminée par votre professionnel de la santé.

Une réduction de la posologie pourrait être nécessaire chez les patients âgés (> 65 ans), chez les patients atteints de troubles rénaux, hépatiques ou respiratoires, de faiblesse musculaire ou d'étourdissements et d'instabilité lors de la marche (ataxie spinale ou cérébelleuse) et enfin chez les patients qui métabolisent les antiépileptiques lentement (métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19).

Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand cesser de prendre le médicament. Pour éviter d'avoir des symptômes de sevrage, suivez toujours les instructions de votre médecin quand vous réduisez la dose, afin de le faire de manière appropriée et sûre.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous prenez soin avez pris trop de comprimés TEVA-CLOBAZAM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si votre enfant ou vous-mêmes avez pris une dose trop élevée de TEVA-CLOBAZAM, vous pourriez devenir somnolent, confus et léthargique. Vous pourriez avoir du mal à marcher, à réagir, à respirer ou à rester éveillé, ou encore votre tension artérielle pourrait chuter. Le coma ou la mort sont également possibles. Le risque de décès est plus élevé en cas de prise concomitante de TEVA-CLOBAZAM et d'alcool ou d'autres médicaments qui affectent le système nerveux. Énerverment et agitation peuvent se produire lorsque l'effet du surdosage de TEVA-CLOBAZAM commence à s'estomper

Dose oubliée

Si votre enfant ou vous-même avez omis de prendre une dose de TEVA-CLOBAZAM, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses de TEVA-CLOBAZAM à la fois pour vous rattraper.

Effets secondaires possibles de TEVA-CLOBAZAM

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-CLOBAZAM. Si votre enfant ou vous-même ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Les effets secondaires les plus fréquents associés à l'utilisation de TEVA-CLOBAZAM sont les suivants :

- Somnolence, sensation de fatigue
- Étourdissements

Effets secondaires fréquents :

- Perte de la coordination
- Nervosité
- Vue brouillée
- Gain de poids

Autres effets secondaires possibles :

- Maux de tête
- Tremblements
- Ralentissement du temps de réaction, faiblesse musculaire
- Confusion, désorientation, trouble de l'élocution, transe, diminution de la réactivité
- Constipation, modifications de l'appétit, nausées, vomissements, ballonnements, sécheresse buccale, difficulté à avaler
- Salivation
- Difficulté à uriner, infection de la vessie
- Fièvre
- Hypothermie
- Congestion nasale (nez bouché)
- Éruption cutanée
- Chutes et fractures

Les effets secondaires suivants surviennent après un traitement prolongé ou la prise de doses élevées de TEVA-CLOBAZAM, mais ils sont réversibles : élocution lente ou difficile, démarche et autres fonctions musculaires instables, troubles de la vue, gain de poids et perte de libido.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Difficulté à s'endormir ou à dormir		✓	
Troubles psychiatriques (symptômes tels qu'irritabilité, sautes d'humeur, agitation, anxiété, agressivité, accès de rage, délire, modifications de la pensée)		✓	
Cauchemars		✓	
Hallucinations : perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas		✓	
Pensées suicidaires ou envie de se mutiler			✓
Spasmes musculaires fréquents		✓	
Pneumonie/pneumonie d'aspiration, bronchite (symptômes tels que toux, fièvre, difficulté à respirer, frissons)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves (Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique) : Toute combinaison des manifestations suivantes : éruption cutanée qui démange, rougeurs, cloques et 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, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires.			✓
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • Enflure des lèvres, des paupières, du visage, de la gorge ou de la bouche accompagnée de difficulté à respirer, à parler ou à avaler (signes de réaction anaphylactique et d'œdème de Quincke) • Éruption cutanée, fièvre, glandes enflées (enflure des ganglions lymphatiques), et 			✓

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>douleurs musculaires et articulaires (signe de réaction d'hypersensibilité)</p> <ul style="list-style-type: none"> Éruption de plaques rouges siégeant principalement sur le visage et pouvant être accompagnée de fatigue, de fièvre, de nausées, de perte d'appétit (signe de lupus érythémateux disséminé) 			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Modification du nombre et du type de cellules sanguines (symptômes tels que fatigue inexplicable, faiblesse, essoufflement et, parfois, sensation d'évanouissement imminent, ecchymoses plus nombreuses, saignements de nez, maux de gorge ou infections)		✓ Communiquez ces symptômes à votre professionnel de la santé, car il pourrait vouloir effectuer un test de sang	
Amnésie antérograde (symptômes tels que perte de la capacité à créer de nouveaux souvenirs, comportements déplacés)		✓	
Dépression respiratoire (symptômes tels que respiration faible, lente et superficielle)			✓
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			
Surdosage : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents,			

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse.			
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			
<p>Sevrage : Les symptômes graves comprennent les suivants :</p> <p>Catatonie : Sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre</p> <p>Delirium tremens : confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive</p> <p>Sentiment de dépression</p> <p>Dissociation : sentiment de déconnexion de la réalité</p> <p>Hallucinations : perceptions visuelles ou auditives imaginaires</p> <p>Manie : pensées et comportement hyperactifs</p> <p>Psychose : croyance en des choses qui ne sont pas réelles</p> <p>Convulsions : (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p>Pensées ou gestes suicidaires</p> <p>Les autres symptômes comprennent les suivants :</p> <p>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 raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration</p>			

Si votre enfant ou vous-même éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui devient gênant au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

Conservez les comprimés **TEVA-CLOBAZAM** dans leur contenant d'origine.

Les doses unitaires et les plaquettes alvéolées doivent être rangées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et d'une humidité excessive.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CLOBAZAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à druginfo@tevacanada.com.

Le présent feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 22 décembre 2021