ANSM - Mis à jour le : 03/05/2024

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**URBANYL 20 mg, comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clobazam..... 20,0 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et chez l'enfant de plus de 6 ans :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut,

- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'adulte :

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes chez l'adulte.

- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

**Posologie**

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

**Manifestations anxieuses et sevrage alcoolique**

*Dose*

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

Chez les malades ambulatoires régulièrement suivis en consultation : 40 à 60 mg par jour.

Chez les malades présentant une anxiété dont la gravité a nécessité l'hospitalisation, il est quelquefois nécessaire d'augmenter les posologies jusqu'à 80 à 120 mg par jour.

Les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote de pommes. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Chez le sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 4.8), l'insuffisant rénal ou hépatique (voir rubrique 4.4) : ces patients peuvent présenter une réponse accrue et une susceptibilité plus importante aux effets indésirables ce qui nécessite des posologies initiales basses et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive. Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

*Durée*

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique : traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

**Epilepsie**

*Dose :*

Dans le traitement de l'épilepsie, la posologie du clobazam doit être adaptée à chaque cas :

- en moyenne chez l'adulte : 0,5 mg/kg/jour

- chez l'enfant de plus de 6 ans : la posologie initiale habituellement recommandée est de 5 mg par jour. Un traitement d'entretien à la posologie de 0,3 à 1 mg par kg de poids corporel est généralement suffisant. En l'absence de forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans, aucune recommandation posologique ne peut être faite dans cette tranche d'âge. Les enfants peuvent présenter une susceptibilité accrue aux effets indésirables et nécessitent des doses initiales faibles et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive : les benzodiazépines ne doivent pas être données aux enfants sans une évaluation soigneuse du besoin de leur utilisation

- les comprimés peuvent être pris entiers ou écrasés dans une compote de pommes. Le traitement peut être pris pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2)

- chez le sujet âgé (voir rubriques 4.4 et 4.8), l'insuffisant rénal ou hépatique (voir rubrique 4.4) : ces patients peuvent présenter une réponse accrue et une susceptibilité plus

importante aux effets indésirables ce qui nécessite des posologies initiales basses et une augmentation progressive de posologie sous surveillance attentive. Il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

*Durée :*

L'état du patient devra être réévalué au cours des 4 premières semaines de traitement. Par la suite, une réévaluation régulière permettra de décider de la nécessité de poursuivre le traitement.

Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il pourra être bénéfique de suspendre le traitement, pour le reprendre ensuite à plus faible dose.

A l'arrêt du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie, pour éviter un phénomène de sevrage ou de rebond.

**Mode d'administration**

Voie orale.

### 4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë et chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie,
- chez la femme qui allaite.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

**Mises en garde spéciales**

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

*Tolérance pharmacologique*

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

*Dépendance*

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. Cela n'est pas attendu avec le clobazam, compte-tenu de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

*Phénomène de rebond*

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices

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

*Troubles du comportement*

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

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,

- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

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

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

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

*Risque d'accumulation*

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

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

*Sujet âgé*

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison d'une susceptibilité accrue à des réactions telles que somnolence, sensations ébrieuses, faiblesse musculaire qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (voir rubrique 4.2).

*Grossesse*

Compte-tenu des données disponibles, par mesure de prudence, l'utilisation de clobazam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubrique 4.6).

**Précautions d'emploi**

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

*Idée suicidaire/tentative de suicide/suicide et dépression*

Certaines études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients dépressifs ou non, et traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le clobazam. Cependant, le lien de causalité n'a pas été établi (voir rubrique 4.8).

*Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur*

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

*Modalités d'arrêt progressif du traitement*

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

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

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

*Enfant*

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.

*Insuffisant rénal ou hépatique*

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple. Lors d'un traitement prolongé, les fonctions hépatique et rénale doivent être contrôlées régulièrement (voir rubrique 4.2).

*Insuffisant respiratoire*

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

*Métaboliseurs lents du CYP2C19*

Chez les individus métaboliseurs lents du CYP2C19, une augmentation des niveaux du métabolite actif N-desméthylclobazam est attendue en comparaison aux métaboliseurs rapides. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire (par exemple une posologie initiale faible puis une augmentation progressive de la posologie) (voir rubrique 5.2).

*Utilisation concomitante de cannabidiol*

L'utilisation concomitante de clobazam avec des médicaments ou produits non-médicamenteux, contenant du cannabidiol, peut entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam (N-

CLB), conduisant à une augmentation des cas de somnolence et de sédation. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire. Les produits non-médicamenteux contenant du cannabidiol ne doivent pas être pris en association avec le clobazam car ils contiennent des quantités inconnues de cannabidiol et sont d'une qualité inégale (voir rubriques 4.5 et 5.2).

*Réactions cutanées sévères*

Des réactions cutanées sévères (dont le syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été rapportées après commercialisation du clobazam chez les enfants et les adultes. La plupart des cas ont été rapportés lors de l'emploi concomitant du clobazam et d'autres antiépileptiques, connus pour entraîner des réactions cutanées sévères.

Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell peuvent conduire à une issue fatale. L'apparition de signes ou symptômes liés à ces réactions cutanées sévères doivent être étroitement surveillés chez les patients, particulièrement durant les 8 premières semaines de traitement ou lors de la réintroduction du traitement après une période d'arrêt. Si un syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell est suspecté, le clobazam doit être arrêté immédiatement, ne plus être ré-administré et une alternative thérapeutique doit être considérée (voir rubrique 4.8).

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

**Médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazipine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et de la thalidomide.

**Associations déconseillées**

*Alcool (boisson ou excipient)*

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

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

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

*Oxybate de sodium*

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

**Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

*Stiripentol*

Augmentation des concentrations plasmatiques du clobazam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique, lorsque cela est possible, du clobazam associé au stiripentol, adaptation éventuelle de sa posologie.

**Associations à prendre en compte**

*Buprénorphine*

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

*Clozapine*

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

*Morphiniques*

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

*Barbituriques*

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

*Autres médicaments sédatifs*

Majoration de la dépression centrale.

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

*Inhibiteurs du CYP2C19*

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP2C19 peuvent conduire à une augmentation de l'exposition au N-desméthylclobazam (N-CLB), le métabolite actif du clobazam. Un ajustement de la posologie du clobazam peut être nécessaire lors d'une administration simultanée d'inhibiteurs du CYP2C19 puissants (par exemple fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (par exemple oméprazole) (voir rubrique 5.2).

*Utilisation concomitante du clobazam et du cannabidiol*

Quand le cannabidiol et le clobazam sont administrés de façon concomitante, il se produit des interactions pharmacocinétiques bidirectionnelles. Sur la base d'une étude sur des volontaires sains, une augmentation des taux (3 à 4 fois) de N-desméthylclobazam (N-CLB, un métabolite actif du clobazam) peut se produire, lorsqu'il est combiné au cannabidiol, probablement due à l'inhibition du CYP2C19. L'augmentation des taux systémiques de ces substances actives peuvent conduire à une augmentation des effets pharmacologiques et une augmentation des effets indésirables du médicament. L'utilisation concomitante du cannabidiol et du clobazam augmente la fréquence des cas de somnolence et de sédation. Une diminution de la posologie en clobazam doit être considérée si la somnolence ou la sédation sont ressenties, quand le clobazam est coadministré avec du cannabidiol.

*Substrats du CYP2D6*

Clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6 (voir rubrique 5.2). Un ajustement de la posologie des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (par exemple dextrométhorphane, pimozide,

paroxétine, nébivolol) peut être nécessaire

### 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

**Fertilité**

Dans une étude de fertilité conduite chez le rat, les anomalies des spermatozoïdes et les pertes préimplantatoires étaient augmentées à la forte dose (750 mg/kg/jour).

**Grossesse**

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er° trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte-tenu de ces données,

- par mesure de prudence, l'utilisation de clobazam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace,

- si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse, les femmes doivent être informées des risques et la nécessité du traitement doit être réévaluée.

Si après réévaluation, un traitement par clobazam s'avère réellement nécessaire, il conviendrait,

- en début de grossesse : d'utiliser la dose minimale efficace et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée notamment orientée sur la face,

- en fin de grossesse, d'éviter de prescrire des doses élevées et de mettre en place une surveillance du nouveau-né, en tenant compte des effets précédemment décrits.

**Allaitement**

Le clobazam est excrété en quantité importante dans le lait maternel (> 10 % de la dose maternelle ajustée sur le poids corporel). Des effets indésirables (sédation, difficultés de succion,

mauvaise prise de poids, syndrome de sevrage, troubles respiratoires) ont été observés chez les nouveau-nés allaités de mères traitées. Par conséquent, clobazam est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

### 4.8. Effets indésirables

Ils sont en rapport avec la dose ingérée, la sensibilité individuelle du patient.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition**

- Fréquent : diminution de l'appétit.

**Affections psychiatriques**

- Fréquent : irritabilité, agressivité, agitation.
- Peu fréquent : troubles du comportement, confusion, cauchemars, modifications de la libido.
- Fréquence inconnue : dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, insomnie, idées suicidaires.

**Affections du système nerveux**

- Très fréquent : somnolence (particulièrement chez le sujet âgé).
- Fréquent : baisse de vigilance, sensations ébrieuses, troubles de l'attention, trouble de l'élocution, céphalées, tremblements, ataxie.
- Peu fréquent : émoussement des émotions, troubles de la mémoire, amnésie antérograde (à doses normales, mais particulièrement à fortes doses).
- Fréquence inconnue : troubles cognitifs, altération de l'état de conscience, nystagmus (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible), instabilité de la démarche et autres fonctions motrices.

**Affections oculaires**

- Peu fréquent : diplopie (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible).

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

- Fréquence inconnue : dépression respiratoire (en particulier à fortes doses), insuffisance respiratoire (en particulier chez les patients ayant une fonction respiratoire diminuée préexistante, par exemple chez les patients asthmatiques ou atteints de lésions cérébrales) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

**Affections gastro intestinales**

- Fréquent : bouche sèche, nausées, constipation.

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- Peu fréquent : rash.
- Fréquence inconnue : urticaire, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell dont quelques cas d'issue fatale.

**Affections musculo-squelettiques et systémiques**

- Fréquence inconnue : hypotonie musculaire.

**Troubles généraux et réaction au site d'administration**

- Très fréquent : asthénie.
- Fréquence inconnue : hypothermie.

**Investigations**

- Peu fréquent : prise de poids (en particulier à fortes doses ou lors de traitement prolongé, réversible).

**Blessure, empoisonnement et complications procédurales**

- Peu fréquent : chute.

**Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

### 4.9. Surdosage

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Anxiolytiques, code ATC : N05BA09 (N : système nerveux central)**

Le clobazam appartient à la classe des 1-5 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

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

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

### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

**Absorption**

Après absorption orale, le clobazam est rapidement et largement absorbé. Les biodisponibilités relatives des formes comprimé, gélule ou solution du clobazam ne sont pas significativement différentes.

Le temps pour atteindre la concentration maximale ($T_{max}$) est de 0,5 à 4 heures.

L’administration du comprimé de clobazam avec la nourriture ou écrasé dans la compote de pommes ralentit le taux d’absorption d’approximativement d’une heure, mais n’a pas d’influence sur l’absorption globale. Le clobazam peut être donné pendant ou en dehors des repas.

**Distribution**

Après une dose unique de 20 mg de clobazam une variabilité interindividuelle marquée dans les concentrations plasmatiques maximales (222 à 709 ng/ml) a été observée entre 0,25 et 4 heures.

Le clobazam est lipophile et distribué rapidement dans l'organisme. Sur la base d'une étude de pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre était approximativement de 102 l, et était concentration-indépendant dans l'intervalle des doses thérapeutiques.

La liaison aux protéines plasmatiques est approximativement de l'ordre de 80 à 90 %.

Le clobazam s'accumule approximativement d'un facteur 2 à 3 à l'état d'équilibre alors que le métabolite actif N-desméthylclobazam (N-CLB) s'accumule approximativement d'un facteur 20 après administration de clobazam deux fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre sont obtenues approximativement en 2 semaines.

**Biotransformation**

Le clobazam est rapidement et largement métabolisé par le foie. La voie métabolique principale du clobazam inclut une déméthylation hépatique en N-desméthylclobazam (N-CLB), par le CYP3A4 et moins largement par le CYP2C19. Le N-CLB est un métabolite actif et est le principal métabolite retrouvé dans le plasma humain. Le N-CLB subit ensuite une biotransformation dans le foie en 4-hydroxy-N-desmethylclobazam, principalement par le CYP2C19. Les métaboliseurs lents du CYP2C19 s'exposent à une concentration plasmatique 5 fois plus élevée de N-CLB que les métaboliseurs rapides. Le clobazam est un faible inhibiteur du CYP2D6. L'administration concomitante de dextrométhorphane augmente de 90 % et de 59 % l'AUC et la $C_{max}$ du dextrométhorphane, respectivement.

**Elimination**

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, les demi-vies d'élimination plasmatique du clobazam et du N-CLB sont estimées à 36 et 79 heures, respectivement.

Le clobazam est principalement métabolisé par le foie et est éliminé ensuite par voie rénale. Dans une étude du bilan d'excrétion, approximativement 80 % de la dose administrée était retrouvée dans les urines et 11 % dans les fèces. Moins de 1 % de clobazam inchangé et moins de 10 % de N-CLB inchangé sont excrétés par le rein.

**Populations à risque**

*Sujet âgé*

Le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe de diminuer les doses.

*Insuffisant hépatique*

On note une diminution de la clairance totale.

*Grossesse et allaitement*

Le clobazam traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Des concentrations efficaces peuvent être atteintes dans le sang fœtal ainsi que dans le lait maternel.

**5.3. Données de sécurité préclinique**

Dans une étude de fertilité conduite chez le rat, les anomalies des spermatozoïdes et les pertes préimplantatoires étaient augmentées à la forte dose (750 mg/kg/jour). Des études de toxicité pour le développement embryo-fœtal ont été réalisées chez le rat et le lapin. Chez le rat, la mortalité embryo-fœtale et la fréquence des variations squelettiques étaient augmentées à toutes les doses (?150 mg/kg/jour). Chez le lapin, la forte dose (75 mg/kg/jour) était associée à une toxicité maternelle sévère et à une augmentation de la mortalité embryo-fœtale. A partir de la dose médiane (30 mg/kg/jour), une diminution du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des malformations fœtales (viscérales et squelettiques) étaient observées. La fréquence des variations fœtales était augmentée à toutes les doses (?10 mg/kg/jour). Dans une étude de toxicité pré- et post-natale réalisé chez le rat, les effets suivants ont été mis en évidence dans la descendance : diminution de la survie post-natale à partir de la dose médiane (350 mg/kg/jour) ; et troubles du comportement (activité locomotrice) à toutes les doses (?50 mg/kg/jour). Aucune marge de sécurité n'a pu être déterminée dans les études de toxicologie de la reproduction susmentionnées (fertilité, toxicité pour le développement embryo-fœtale et pré-post-natal).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Silice colloïdale (Aérosil 200), amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium, talc.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes (PVC-Aluminium).
30 comprimés en flacon (verre).

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

**Atnahs PHARMA FRANCE**
43-47 AVENUE DE LA GRANDE ARMEE
75116 PARIS

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

- 34009 325 207 3 2 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 325 739 5 0 : 30 comprimés en flacon (verre).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

#### 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 12 semaines.