

MENTIONS LEGALES LIKOZAM 1 mg/ml

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIKOZAM 1 mg/ml suspension buvable

Clobazam

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution orale contient 1 mg de clobazam

Excipients à effet notoire :

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) (1,32 mg), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) (0,33 mg), maltitol liquide (0,3 g)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

La coloration de la suspension est blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LIKOZAM est une 1,5-benzodiazépine indiquée chez l'adulte pour le traitement symptomatique à court terme (2-4 semaines) de l'anxiété sévère, invalidante ou responsable d'un état de détresse inacceptable.

Dans le traitement des états d'anxiété associés à des troubles affectifs, LIKOZAM doit être utilisé en association avec des traitements adéquats pour le trouble sous-jacent.

Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques, l'utilisation de benzodiazépines n'est recommandée que pour la prise en charge des symptômes à court terme de l'excitation et de l'agitation. Les benzodiazépines ne possèdent pas de propriétés antipsychotiques.

Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace: traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques / cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Si de faibles doses sont requises, la présentation à 1 mg/ml est la plus appropriée. Si de fortes doses sont requises, la forme à 2 mg/ml est la présentation la plus appropriée.

Traitement de l'anxiété

Adultes

La dose anxiolytique habituelle pour les adultes est de 20 à 30 mg par jour en doses fractionnées ou en une seule dose administrée au coucher. Des doses allant jusqu'à 60 mg par jour ont été utilisées dans le traitement de patients adultes atteints d'anxiété sévère.

La plus faible dose qui permet de contrôler les symptômes doit être utilisée. Après amélioration des symptômes, la dose peut être réduite.

LIKOZAM ne doit pas être utilisée pendant plus de 4 semaines. L'utilisation chronique à long terme comme anxiolytique n'est pas recommandée. Dans certains cas, une extension au-delà de la période

maximale de traitement peut être nécessaire ; le traitement ne doit pas être prolongé sans une ré-évaluation de l'état du patient par un spécialiste. Il est fortement recommandé d'éviter des périodes prolongées de traitement ininterrompu, car elles peuvent entraîner une dépendance. Le traitement doit toujours être arrêté progressivement. La période de diminution des doses peut être plus longue chez les patients qui ont pris LIKOZAM pendant une longue période.

Personnes âgées

Pour traiter l'anxiété chez les personnes âgées qui sont plus sensibles aux effets des agents psychoactifs, des doses de 10-20 mg par jour peuvent être utilisées. Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

Traitement de l'épilepsie, en association avec un ou plusieurs autres antiépileptiques

Adultes

Dans l'épilepsie, une dose initiale de 20 à 30 mg/jour est recommandée, en augmentant le cas échéant jusqu'à un maximum de 60 mg par jour.

Sujets âgés

Le traitement doit être instauré à faibles doses et l'augmentation des doses doit être progressive, sous surveillance médicale attentive.

Patients pédiatriques de plus de 2 ans

Les doses de Likozam doivent être adaptées individuellement. Elles peuvent être prises en une fois ou fractionnées en 2 à 3 prises par jour, en conservant la même dose totale.

Le patient doit être réévalué après une période ne dépassant pas 4 semaines, puis régulièrement toutes les 4 semaines afin de décider de la nécessité de poursuivre le traitement. Si un phénomène de tolérance pharmacologique apparaît, il peut être bénéfique de suspendre le traitement pour le reprendre ensuite à faible dose. En cas d'arrêt, un arrêt brutal du traitement pouvant augmenter le risque de phénomène de sevrage ou de phénomène de rebond, il est recommandé de diminuer progressivement la dose (y compris chez les patients qui répondent mal au traitement).

Lorsqu'il est prescrit à des enfants, le traitement doit être instauré avec des doses initiales faibles qui seront progressivement augmentées sous surveillance médicale attentive. Le clobazam est généralement instauré à faible dose, souvent 5 mg/j ou de 0,1 mg/kg/j pour les patients plus jeunes, puis la dose est augmentée progressivement par palier de 0,1 à 0,2 mg/kg/j à intervalles de 7 jours, jusqu'à l'obtention d'une dose minimale efficace ou l'apparition d'effets secondaires. Des études ont suggéré qu'une titration lente contribue à éviter les effets indésirables et que lorsque des effets secondaires surviennent, ils peuvent être réduits ou éliminés en diminuant la dose.

Le schéma de titration présenté ci-après a été proposé dans la littérature afin de tenir compte de la grande variabilité du métabolisme liée à la maturation du système P450, en particulier en présence d'inducteurs et d'inhibiteurs, et doit être utilisé avec une augmentation de la dose de 0,1 à 0,2 mg/kg chaque semaine jusqu'à la dose cible.

Une dose d'entretien de 0,3 à 1 mg/kg de poids corporel par jour est habituellement suffisante.

La suspension buvable est particulièrement recommandée pour les enfants et les adultes ayant des difficultés à avaler, car elle permet un dosage sûr et précis.

Likozam ne doit pas être utilisé comme traitement antiépileptique chez les enfants de 6 mois à 2 ans, sauf dans des situations exceptionnelles, lorsqu'il existe une indication manifeste. La dose initiale dans ces indications exceptionnelles doit être la plus faible (0,1 mg/kg/j) et la plus grande prudence s'impose pour la titration, qui ne doit pas dépasser 0,1 mg/kg/j car, dans cette population, les voies de métabolisation du clobazam risquent de ne pas être entièrement développées. À ce jour, aucune recommandation posologique précise ne peut être émise pour cette population.

Insuffisance hépatique et rénale

Le traitement nécessite des doses initiales faibles et une augmentation graduelle de la dose sous observation attentive.

Mode d'administration

Voie orale uniquement.

Une fois que la dose efficace de clobazam a été atteinte, les patients doivent maintenir leur traitement; la prudence s'impose en cas de changement entre différentes formulations. (Voir rubrique 4.4 - Passage d'une formulation à une autre).

Ce produit peut se sédimenter pendant le stockage. Bien agiter le flacon avant emploi.

LIKOZAM peut être pris avec ou sans aliments.

4.3. Contre-indications

LIKOZAM ne doit pas être utilisé :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité aux benzodiazépines ou à l'un des excipients de LIKOZAM.
- Chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou de dépendance à l'alcool (risque accru de développement de dépendance).
- Chez les patients atteints de myasthénie (risque d'aggravation de la faiblesse musculaire).
- Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire sévère (risque d'aggravation).
- Chez les patients atteints du syndrome d'apnée du sommeil (risque d'aggravation).
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (risque de déclencher une encéphalopathie).
- Au cours du premier trimestre de la grossesse (pour une utilisation lors du deuxième et du troisième trimestre, voir rubrique 4.6).
- Durant l'allaitement.
- En cas d'intoxication aiguë à l'alcool ou à des substances agissant sur le SNC.

Les benzodiazépines ne doivent pas être administrées aux enfants sans une évaluation minutieuse de la nécessité de leur utilisation.

LIKOZAM ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, sauf dans des cas exceptionnels comme traitement antiépileptique, lorsque l'indication d'épilepsie est incontestable.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant le traitement des états d'anxiété associés à une instabilité émotionnelle, il est nécessaire d'abord de déterminer si le patient souffre d'un trouble dépressif nécessitant un traitement associé ou un traitement différent. En effet, chez les patients souffrant d'anxiété associée à la dépression, LIKOZAM doit être utilisé uniquement en association avec un traitement concomitant adéquat. L'utilisation de benzodiazépines (telles que LIKOZAM) en monothérapie, peut majorer le risque de suicide chez ces patients.

Passage d'une formulation à une autre

Chez certains individus prenant LIKOZAM, le médicament atteint des niveaux plasmatiques plus élevés que ceux observés pour la même dose de clobazam prise sous forme de comprimé. Cela peut conduire à un risque accru de dépression respiratoire et de sédation, particulièrement lors du passage à ce médicament à partir de comprimés. Par conséquent, la prudence est de rigueur lors du passage d'une formulation de clobazam à l'autre, car la C_{max} moyenne après administration d'une dose unique de formulation en suspension est supérieure à celle observée pour la formulation en comprimés.

+ Enfants

Des données concernant l'utilisation du produit chez les patients âgés de moins de 2 ans ne sont pas disponibles. Par conséquent, pour toute administration pour le traitement de l'épilepsie chez les enfants de moins de 2 ans, une évaluation minutieuse et la mise en place d'un suivi étroit par le médecin est nécessaire.

+ Amnésie

Une amnésie peut se produire avec les benzodiazépines. En cas de perte ou de deuil, la réponse psychologique peut être inhibée par les benzodiazépines.

+ Faiblesse musculaire

Le clobazam peut provoquer une faiblesse musculaire. Par conséquent, chez les patients présentant une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie cérébelleuse ou spinale ou souffrant d'apnée du sommeil, une surveillance particulière est indispensable et une réduction de la dose peut être nécessaire. Le clobazam est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie gravis.

+ **Dépression et troubles de la personnalité**

Des effets désinhibiteurs peuvent se manifester de diverses manières. Le traitement peut majorer les risques suicidaires chez les patients qui sont déprimés ou présentant un comportement auto-agressif ou envers autrui. Il est donc nécessaire d'être très prudent dans la prescription de benzodiazépines chez les patients atteints de troubles de la personnalité.

+ **Dépendance**

L'utilisation des benzodiazépines, y compris le clobazam, peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de toxicomanie. Par conséquent, la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir posologie).

En cas de dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement sera accompagné de symptômes de sevrage (ou phénomène de rebond). Les phénomènes de rebond sont caractérisés par une réapparition exacerbée des symptômes qui ont mené au traitement par clobazam. Ceci peut s'accompagner d'autres réactions, telles que des changements de l'humeur, de l'anxiété ou des troubles du sommeil et une nervosité.

Un syndrome de sevrage peut également se produire lors du passage brusque d'une benzodiazépine à longue durée d'action (par exemple, LIKOZAM) à une benzodiazépine à courte durée d'action.

+ **Dépression respiratoire**

La fonction respiratoire doit être surveillée chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère chronique ou aiguë et une réduction de la dose de clobazam peut être nécessaire. Le clobazam est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire sévère (voir rubrique 4.3).

+ **Insuffisance rénale et insuffisance hépatique**

Chez les patients ayant une altération de la fonction rénale ou hépatique, la réponse au clobazam et la sensibilité aux effets indésirables sont augmentées ; une diminution de la dose peut être nécessaire. Lors d'un traitement à long terme, les fonctions rénale et hépatique doivent être contrôlées régulièrement.

+ **Patients âgés**

Les personnes âgées étant davantage sensibles aux effets indésirables tels que la somnolence, les étourdissements et la faiblesse musculaire, il existe un risque accru de chute pouvant entraîner des blessures graves. Une réduction de la dose est recommandée.

+ **Tolérance dans l'épilepsie**

Dans le traitement de l'épilepsie avec des benzodiazépines, y compris le clobazam, il faut tenir compte de la possibilité d'une diminution de l'efficacité anticonvulsivante (développement de la tolérance) au cours du traitement.

Comme avec les autres médicaments antiépileptiques, certains patients peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises avec le clobazam. Ces phénomènes peuvent être la conséquence d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques des antiépileptiques utilisés en association, d'une progression de la maladie ou d'un effet paradoxal.

+ **Réactions paradoxales et psychiatriques**

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement primaire des maladies psychotiques.

Des réactions comme la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, la colère, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, les troubles du comportement et autres effets comportementaux indésirables sont connus pour être associés à l'utilisation des benzodiazépines. (Voir rubrique 4.8). En cas de survenue de telles réactions, le traitement doit être arrêté.

Ces troubles sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.

+ **Idées et comportement suicidaires**

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo, de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour le clobazam.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportement suicidaires et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et personnel soignant de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportement suicidaires apparaissent.

+ **Métaboliseurs lents pour le CYP2C19**

Chez les patients qui sont métaboliseurs lents pour le CYP2C19, les concentrations du métabolite actif N-desmethylclobazam peuvent être augmentées par rapport aux métaboliseurs rapides. Comme ceci pourrait conduire à une augmentation des effets indésirables, un ajustement de la posologie de clobazam peut être nécessaire (par exemple, une faible dose de démarrage avec ajustement posologique prudent (voir rubrique 5.2)).

+ **Alcool**

Il est recommandé aux patients de s'abstenir de boire de l'alcool pendant le traitement par clobazam (augmentation du risque de sédation et autres effets indésirables) (voir rubrique 4.5).

Mises en garde liées aux excipients

- Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 2,3 mg de sodium par ml. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Ce médicament contient du "parahydroxybenzoate" et peut provoquer des réactions allergiques.
- Cette allergie peut survenir quelque temps après le début du traitement.
- Ce médicament contient du sirop de glucose hydrogéné (ou maltitol liquide). Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose.

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

+ **Alcool**

La consommation concomitante d'alcool peut augmenter la biodisponibilité du clobazam de 50 % (voir rubrique 5.2) et donc augmenter les effets du clobazam, par exemple la sédation (voir rubrique 4.5).

+ **Médicaments déprimeurs du système nerveux central**

En particulier lorsque le clobazam est administré à dose élevée, une augmentation de l'effet dépressif central peut se produire en cas d'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques, d'anxiolytiques, de sédatifs, d'antidépresseurs, d'analgésiques narcotiques, d'anticonvulsivants, d'anesthésiques et de sédatifs antihistaminiques. Une attention particulière est également nécessaire lorsque le clobazam est administré dans les cas d'intoxication avec de telles substances ou au lithium.

+ **Anticonvulsivants**

L'ajout de clobazam à des médicaments anticonvulsivants (par exemple, phénytoïne, acide valproïque) peut provoquer une variation des taux plasmatiques de ces médicaments. S'il est utilisé en association dans l'épilepsie, la posologie de LIKOZAM doit être déterminée en surveillant l'EEG et la concentration plasmatique des autres médicaments contrôlés.

La phénytoïne et la carbamazépine peuvent causer une augmentation de la conversion métabolique du clobazam en métabolite actif, le N-desmethylclobazam.

Le stiripentol augmente les taux plasmatiques de clobazam et de son métabolite actif N-desmethylclobazam, par inhibition du CYP3A et du CYP2C19. La surveillance des taux sanguins de clobazam et de son métabolite actif est recommandée, avant l'instauration du stiripentol, puis lorsque la nouvelle concentration à l'état d'équilibre est atteinte, c'est-à-dire après 2 semaines environ. Une surveillance clinique est recommandée et un ajustement de la dose peut être nécessaire.

+ **IMAO**

L'administration concomitante de médicaments inhibant le système monoxygénase, tels que la cimétidine et l'érythromycine, peut augmenter les effets de clobazam.

+ **Analgésiques narcotiques**

Si le clobazam est utilisé en association avec les analgésiques narcotiques, une euphorie accentuée peut être possible, ce qui peut conduire à accroître la dépendance psychologique.

+ **Myorelaxants**

Les effets des myorelaxants, des analgésiques et du protoxyde d'azote peuvent être renforcés.

+ **Inhibiteurs du CYP 2C19**

Les inhibiteurs puissants et modérés du CYP2C19 peuvent entraîner une exposition accrue au N-desmethylclobazam (N-CLB), le métabolite actif du clobazam. Un ajustement de la posologie de clobazam peut être nécessaire lorsqu'il est administré en association avec un des inhibiteurs puissants (par exemple, fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (par exemple, l'oméprazole) du CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

+ **Substrats du CYP 2D6**

Le clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6. Un ajustement posologique des médicaments métabolisés par le CYP2D6 (par exemple, dextrométhorphan, pimozide, paroxétine, nébivolol) peut-être nécessaire.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Le clobazam ne doit pas être utilisé pendant le premier trimestre de la grossesse ou chez les femmes qui allaitent. Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, il lui sera recommandé de contacter son médecin au sujet de l'arrêt du traitement si elle envisage une grossesse ou soupçonne d'être enceinte.

L'administration de clobazam avant ou pendant l'accouchement peut entraîner l'apparition d'une dépression respiratoire chez le nouveau-né (y compris une apnée et une détresse respiratoire), qui peut-être être associée à d'autres troubles tels que des signes de sédation, une hypothermie, une hypotonie et des difficultés pour le nourrir (signes et symptômes connus sous le nom de « syndrome de l'enfant mou »).

A la fin de la grossesse, il doit uniquement être utilisé si les indications sont incontestables.

Par ailleurs, les bébés nés de mères qui ont pris des benzodiazépines sur de longues périodes durant les derniers stades de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et peuvent être à risque de développer des symptômes de sevrage durant la période post-natale. Une surveillance appropriée du nouveau-né durant la période postnatale est recommandée.

Allaitement

Comme les benzodiazépines passent dans le lait maternel, elles ne doivent pas être administrées aux mères qui allaitent.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les animaux (voir rubrique 5.3).

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

Le clobazam a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Une sédation, une amnésie, des troubles de la concentration, et des troubles de la fonction musculaire sont susceptibles de diminuer l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'un trouble de la vigilance peut être accrue (voir rubrique 4.5).

Ce médicament peut altérer les fonctions cognitives et peut affecter la capacité du patient à conduire en toute sécurité. Lors de la prescription de ce médicament, les patients doivent être avertis de ce qui suit :

- Le médicament est susceptible d'affecter votre capacité à conduire.
Ne conduisez pas tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables ont été classées de la façon suivante :

Très fréquent ($>1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), Très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Peu fréquents (affectent moins de 1 personne sur 100)

- le clobazam peut provoquer une sédation, conduisant à de la fatigue, de la somnolence et une sensation d'endormissement, surtout en début de traitement et lorsque des doses élevées sont utilisées. Ces effets sont davantage susceptibles de se produire en début de traitement et disparaissent souvent avec la poursuite du traitement ou après une réduction de la dose.
- ralentissement du temps de réaction
- vertiges
- céphalées
- ataxie
- confusion

Rares (affectent moins de 1 personne sur 1000)

- lorsqu'elle est utilisée en association dans le traitement de l'épilepsie, dans de rares cas, une agitation et une faiblesse musculaire ont été rapportées.

Très rares (affectent moins de 1 personne sur 10 000)

- après une utilisation prolongée des benzodiazépines, une altération de la conscience, parfois associée à des troubles respiratoires, a été signalée dans des cas très rares, en particulier chez les patients âgés : elle persiste parfois pendant quelques temps. Ces troubles n'ont pas été observés lors de traitement par le clobazam.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- des effets indésirables comme une sécheresse de la bouche, constipation, perte d'appétit, nausées ou tremblements légers ont été signalés. Ces effets sont plus susceptibles de se produire en début de traitement et disparaissent souvent avec la poursuite du traitement ou après une réduction de la dose.
- Indifférence émotionnelle et risque de chute.
- troubles de l'élocution (ralentissement du débit de parole, troubles de l'articulation), instabilité de la marche et d'autres fonctions motrices, troubles visuels (diplopie, nystagmus), prise de poids ou perte de la libido peuvent se produire, en particulier avec de fortes doses ou après un traitement à long terme. Ces réactions sont réversibles.
- une dépression préexistante peut être dévoilée durant l'utilisation de benzodiazépine.
- le clobazam peut provoquer une dépression respiratoire, en particulier s'il est administré à fortes doses. Par conséquent, et en particulier chez les patients atteints déjà d'une altération de la fonction respiratoire (par exemple chez les patients avec asthme bronchique) ou avec lésions cérébrales, une insuffisance respiratoire peut survenir ou se détériorer.
- une amnésie antérograde peut se produire, en particulier à des doses plus élevées. Les effets de l'amnésie peuvent être associés à un comportement inapproprié.
- tolérance et dépendance physique et/ou psychique peuvent se développer, surtout lors d'une utilisation prolongée. L'interruption du traitement peut entraîner des phénomènes de sevrage ou de rebond (voir Mises en garde et précautions). Des abus de benzodiazépines ont été signalés.
- des réactions paradoxales peuvent survenir en particulier chez les personnes âgées et chez les enfants, telles qu'agitation, irritabilité, difficultés d'endormissement ou un sommeil agité, états d'agitation aiguë, anxiété, agressivité, délires, accès de colère ou de rage, cauchemars,

hallucinations, réactions psychotiques, tendances suicidaires ou spasmes musculaires fréquents. Si de telles réactions surviennent, le traitement avec clobazam doit être interrompu.

- des réactions cutanées, comme une éruption cutanée ou un urticaire peuvent se développer dans de très rares cas. Syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique.

Comme avec les autres benzodiazépines, le bénéfice thérapeutique doit être pesé en fonction des risques d'accoutumance et de dépendance lors d'une utilisation prolongée.

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: www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le surdosage en benzodiazépines se manifeste généralement par différents degrés de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, une confusion mentale et une léthargie et, dans les cas plus graves, les symptômes peuvent inclure une ataxie, une hypotonie, une hypotension artérielle, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement conduire au décès. Comme pour les autres benzodiazépines, un surdosage ne devrait pas entraîner de risque vital à moins d'être associé à d'autres agents dépresseurs du SNC (y compris l'alcool).

Dans la prise en charge du surdosage, il est recommandé que la participation éventuelle d'agents multiples soit prise en considération.

Après un surdosage en benzodiazépines administrées par voie orale, les vomissements devront être induits (dans l'heure qui suit) si le patient est conscient. En alternative, si le patient est inconscient, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes pourra être effectué. S'il n'y a aucun intérêt à vider l'estomac, du charbon activé pourra être administré afin de réduire l'absorption. Une attention particulière doit être portée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs.

L'élimination secondaire de clobazam (par diurèse forcée ou hémodialyse) est inefficace.

Il convient de prendre en considération l'utilisation du flumazénil comme antagoniste des benzodiazépines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: Anxiolytiques

Code ATC : N05BA09

Le clobazam est une benzodiazépine-1,5 et son activité pharmacodynamique est qualitativement similaire à celle des autres composés de cette classe :

- Myorelaxante
- Anxiolytique
- Sédatif
- Hypnotique
- Anticonvulsivant
- Amnésique

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique d'une unité centrale du complexe de récepteurs macromoléculaires « GABA-OMÉGA ». Également connus comme BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

En doses uniques allant jusqu'à 20 mg, ou en doses fractionnées allant jusqu'à 30 mg, le clobazam n'affecte pas les fonctions psychomotrices, les performances motrices, la mémoire ou les fonctions mentales supérieures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le clobazam est rapidement et largement absorbé.

Le temps nécessaire pour atteindre le pic des concentrations plasmatiques (T_{max}) est de 0,5 à 4,0 heures.

Dans une étude de bioéquivalence randomisée, croisée, le pic de concentration plasmatique de clobazam après administration orale de LIKOZAM 2 mg/ml suspension buvable était supérieur à celui observé après l'administration en dose unique d'un comprimé de 10 mg de référence (C_{max} moyenne 263,1±54,38 ng et 224,00±22,96 ng/ml, respectivement).

La prise concomitante d'alcool peut augmenter la biodisponibilité du clobazam de 50 %.

Distribution

Après administration d'une dose unique de 20 mg de clobazam, une variabilité interindividuelle marquée des concentrations plasmatiques maximales (de 222 à 709 ng/ml) a été observée après 0,25 à 4 heures. Le clobazam est lipophile et se distribue rapidement dans tout le corps. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 102 L, et est indépendante de la concentration dans la plage thérapeutique. Environ 80 à 90 % du clobazam est lié aux protéines plasmatiques.

Le clobazam s'accumule environ 2-3 fois à l'état d'équilibre tandis que le métabolite actif N-desméthylclobazam (N-BEC) s'accumule environ 20 fois après administration de clobazam répétée deux fois par jour. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes après environ 2 semaines.

Métabolisme

Le clobazam est rapidement et largement métabolisé dans le foie. Le métabolisme du clobazam s'effectue principalement par déméthylation hépatique du N-desméthylclobazam (N-CLB), médiée par la CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19. Le N-CLB est un métabolite actif et le principal métabolite circulant trouvé dans le plasma humain.

Le N-CLB subit une ultérieure biotransformation dans le foie pour former le 4-hydroxy-N-desméthylclobazam, principalement médiée par le CYP2C19.

Les métaboliseurs lents du CYP2C19 présentent une concentration plasmatique 5 fois plus élevée de N-CLB que les métaboliseurs rapides.

Le clobazam est un inhibiteur faible du CYP2D6. L'administration concomitante de dextrométhorphan a entraîné une augmentation de 90 % de l'ASC et de 59 % des valeurs de C_{max} pour le dextrométhorphan.

L'administration concomitante de 400 mg de kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) a augmenté l'ASC de clobazam de 54 % sans effet sur la C_{max}. Ces changements ne sont pas considérés comme cliniquement importants.

Élimination

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

Le clobazam est éliminé principalement par métabolisme hépatique et élimination rénale successive. Dans une étude de bilan de masse, environ 80 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine et environ 11 % dans les fèces. Moins de 1 % du clobazam inchangé et moins de 10 % de N-CLB inchangé sont excrétés par les reins.

Populations à risque

Personnes âgées

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 est important de réduire la dose.

Insuffisance hépatique

Il y a une diminution de la clairance totale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

Dans les études de toxicité chronique chez le rat avec administration quotidienne de clobazam par voie orale de 12 à 1 000 mg/kg, l'activité spontanée était réduite de manière dose-dépendante, alors qu'une dépression respiratoire et une hypothermie étaient observées à la dose la plus élevée. Une sédation, une somnolence, l'ataxie et des tremblements dose-dépendants étaient évidents chez les chiens ayant reçu des doses orales quotidiennes de clobazam de 2,5 à 80 mg/kg, et ces effets étaient presque complètement inversés au cours de l'étude. Des effets dose-dépendants similaires ont été observés chez des singes après l'administration orale quotidienne de 2,5 à 20 mg/kg.

Toxicité reproductive

Dans des études de fertilité chez la souris avec administration quotidienne de 200 mg/kg de clobazam et chez des rats recevant des doses quotidiennes de 85 mg/kg, une altération de la fertilité et de la gestation ont été observés. Les études de toxicité reproductive chez la souris, le rat et le lapin n'ont révélé aucun potentiel tératogène après administrations quotidiennes de clobazam allant jusqu'à 100 mg/kg.

Génotoxicité et cancérogénicité

Le clobazam n'est pas génotoxique et n'entraîne pas la formation de tumeurs. Les adénomes folliculaires étaient significativement augmentés chez les rats sous haute dose de clobazam (100 mg/kg). Contrairement à d'autres espèces (souris, chien, singe), le clobazam est connu pour activer la glande thyroïde chez les rats comme d'autres agents contenant des benzodiazépines. Aucun effet sur la fonction thyroïdienne humaine n'a été observé à des doses cliniquement pertinentes (20-80 mg).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Silicate d'aluminium et de magnésium
Acide citrique monohydraté (E330)
Phosphate disodique dihydraté
Émulsion de siméthicone
Sucralose (E955)
Polysorbate 80 (E433)
Arôme de masquage (contient du propylène glycol (E1520))
Arôme de framboise 545724E (contient du propylène glycol (E1520))
Gomme xanthane (E415)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) (Conservateur)
Parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217) (Conservateur)
Maltitol liquide (E965)
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments ou à des boissons.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 3 ans

Après ouverture : 28 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon : Ambré (verre de type III)

Système de fermeture : HDPE, EPE ouaté, fermeture sécurisée pour les enfants.

Taille des présentations : 150ml

Seringue : Corps et piston en polypropylène, d'une capacité de 5 ml

Adaptateur de flacon : Polyéthylène à basse densité L'adaptateur du flacon n'est pas pré-installé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROSEMONT PHARMACEUTICALS LTD

ROSEMONT HOUSE

YORKDALE INDUSTRIAL PARK

BRAITHWAITE STREET

LEEDS LS11 9XE

R-U.

EXPLOITANT DE LA SPECIALITE EN FRANCE

ADVICENNE

2 RUE BRIÇONNET

30 000 – NIMES – FRANCE

Tél : +33 (0)4.26.78.39.30

Fax : +33 (0)4.66.21.23.35

E-mail : infomed@advicenne.com

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

- 34009 300 162 8 2

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION

10/02/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

10/02/2016

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

Pris en charge par les collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre de l'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale.

Demandes d'admission (remb Séc soc et Collect) à l'étude.

Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi «informatique et libertés» du 6 janvier 1978, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du pharmacien responsable de notre laboratoire. Vous pouvez nous faire part de toute remarque ou observation relative à la qualité de notre visite médicale en vous adressant au Pharmacien Responsable d'ADVICENNE : phresp@advicenne.com

010ML04-07.16

