RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FRISIUM 10 mg, comprimés
FRISIUM 20 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

FRISIUM 10 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 10 mg de clobazam comme composant actif.
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 72,3 mg de lactose monohydrate

FRISIUM 20 mg, comprimés
Chaque comprimé contient 20 mg de clobazam comme composant actif.
Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 100,0 mg de lactose monohydrate

Pour la liste complète des excipients, voir section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

FRISIUM 10 mg, comprimés
Comprimés biconvexes, ronds, blancs avec le logo de Hoechst sur une face et une rainure de cassure et les marques « B » et « GL » sur l'autre face.
Le comprimé de 10 mg peut être divisé en doses égales de 5 mg.

FRISIUM 20 mg, comprimés
Comprimés plats, ronds, blancs avec le logo de Hoechst sur une face et une rainure de cassure et deux fois la marque « BGO » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Anxiété. Frisium n'est conseillé que si les symptômes sont sévères, invalidants ou entraînent une souffrance extrême.

Traitement adjuvant de l'épilepsie chez des patients qui sont insuffisamment stabilisés avec une monothérapie antiépileptique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie est basée sur les directives suivantes :

Dans tous les cas, le traitement doit être initié à la dose efficace la plus faible, et la dose maximale ne peut pas être dépassée. La dose et la durée du traitement doivent être ajustées en fonction de l'indication, de la gravité de l'affection et de la réponse clinique individuelle. Une attention particulière doit être portée à la possibilité d'interférence avec l'attention et le temps de réaction. Le principe fondamental est de maintenir la dose la plus faible possible.

- ***Traitement de l'anxiété***

Adultes
Habituellement, la dose initiale est de 20 mg de clobazam par jour.
Si nécessaire, cette dose peut être augmentée. La recommandation générale est de ne pas dépasser une dose quotidienne totale de 30 mg.

Personnes âgées
La réponse clinique et la sensibilité aux effets secondaires peuvent être augmentées. La dose initiale doit être faible, et les augmentations de dose au cours du traitement doivent être strictement suivies (voir section 4.4). Dans la plupart des cas, une dose d'entretien de 10 à 15 mg de clobazam est suffisante.

Population pédiatrique
La réponse clinique et la sensibilité aux effets secondaires peuvent être augmentées chez ce groupe de patients. La dose initiale doit être faible, et les augmentations de dose au cours du traitement doivent être strictement suivies. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées chez les enfants sans une évaluation minutieuse de leur nécessité (voir section 4.3).

Ajustement secondaire de la dose
La dose peut être diminuée si les symptômes s'améliorent.

Horaire de prise des doses :
Si la dose totale est divisée en plusieurs prises au cours de la journée, il est conseillé de prendre la dose la plus élevée le soir.

Durée du traitement
La durée du traitement doit être aussi courte que possible. Le patient doit être réexaminé après une période de traitement de maximum 4 semaines, puis ensuite régulièrement pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, en particulier si le patient ne présente plus de symptômes. De manière générale, la durée totale du traitement (c'est-à-dire en tenant compte de la période de diminution progressive de la dose) ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'administrer le traitement plus longtemps que la période maximale de traitement. Le traitement ne peut être prolongé qu'après une réévaluation de l'état du patient par un spécialiste. Il est fortement recommandé d'éviter de longues périodes de traitement ininterrompu car elles peuvent entraîner une dépendance.

Arrêt du traitement
Il est fortement recommandé de ne pas arrêter le clobazam brutalement après un traitement de longue durée, mais de diminuer progressivement la dose sous surveillance médicale ; sinon, des symptômes de sevrage peuvent survenir (voir 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

- ***Traitement de l'épilepsie en association avec un ou plusieurs autres médicaments anticonvulsivants***

Adultes
Dans le traitement de l'épilepsie, la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il est recommandé de commencer par de faibles doses (5 à 15 mg/jour) et d'augmenter progressivement la dose, si nécessaire. Moyenne pour les adultes : 0,5 mg/kg/jour.

Personnes âgées
La réponse clinique et la sensibilité aux effets secondaires peuvent être augmentées. La dose initiale doit être faible, et les augmentations de dose au cours du traitement doivent être strictement suivies (voir section 4.4).

Population pédiatrique
La réponse clinique et la sensibilité aux effets secondaires peuvent être augmentées chez ce groupe de patients. La dose initiale doit être faible, et les augmentations de dose au cours du traitement doivent être strictement suivies. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées chez les enfants sans une évaluation minutieuse de leur nécessité (voir section 4.3).

- *Enfants à partir de 6 ans :*

Il est recommandé de débuter par un traitement normal à la dose de 5 mg/jour. Une dose d'entretien de 0,3 à 1,0 mg/kg/jour est suffisante dans la plupart des cas.

- Etant donné qu'il n'existe pas de formulation adaptée en fonction de l'âge, qui permette un dosage sûr et précis, il n'est pas possible de donner de recommandation de dose pour les *enfants âgés de moins de 6 ans*.

Horaire de prise des doses :
Si la dose totale est divisée en plusieurs prises par jour, il est conseillé de prendre la dose la plus élevée le soir.
Les doses de 30 mg/jour de clobazam peuvent être prises en dose unique le soir.

Durée du traitement
Le patient doit être réévalué après une période de traitement de maximum 4 semaines, puis ensuite régulièrement pour évaluer la nécessité de poursuivre le traitement.

Arrêt du traitement
A la fin du traitement – même dans les cas où la réponse clinique est insuffisante – il est fortement recommandé de ne pas arrêter le clobazam brutalement, mais de diminuer graduellement la dose ; autrement, la sensibilité aux convulsions peut augmenter, et d'autres symptômes de sevrage peuvent survenir.

Groupes de patients particuliers

Population pédiatrique : voir ci-dessus, section 4.2 et section 4.3

Personnes âgées : voir ci-dessus, section 4.2 et section 4.4

Patients avec troubles de la fonction rénale ou hépatique :
La réponse clinique et la sensibilité aux effets secondaires peuvent être augmentées chez ce groupe de patients. La dose initiale doit être faible, et les augmentations de dose au cours du traitement doivent être strictement suivies (voir section 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés peuvent être avalés en entier sans les mâcher, avec une quantité suffisante de liquide (environ un demi-verre d'eau).
Les comprimés peuvent également être écrasés et avalés mélangés à du jus de pomme (voir section 5.2).
Le clobazam peut être pris avec ou sans nourriture (voir section 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Allaitement.

Les benzodiazépines doivent être administrées aux enfants uniquement après une évaluation approfondie des besoins.

Le clobazam ne doit pas être administré à des enfants âgés de 6 mois à 6 ans à l'exception du traitement anticonvulsivant en cas d'indication indispensable.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Alcool
Il est recommandé aux patients de ne pas boire d'alcool pendant leur traitement avec le clobazam (risque augmenté de sédation et d'autres effets indésirables (voir section 4.8)).

Risques dus à l'usage concomitant d'opiacés et de benzodiazépines
L'usage concomitant d'opiacés et de benzodiazépines, dont le clobazam, peut provoquer sédation, dépression respiratoire, coma et décès. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante d'opiacés et de benzodiazépines aux patients pour lesquels les options de traitement alternatives sont insuffisantes.

S'il faut prendre la décision de prescrire du clobazam en concomitance avec des opiacés, prescrivez la dose efficace la plus faible possible et une durée minimale d'usage concomitant, et suivez le patient de près afin de pouvoir détecter des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir rubrique 4.5.)

Tolérance
En cas d'utilisation de benzodiazépines, y compris de clobazam, pour le traitement de l'épilepsie, il convient de tenir compte de la possibilité d'une diminution de l'effet antiépileptique pendant le traitement.

Dépendance
L'utilisation de benzodiazépines peut entraîner une dépendance physique et psychique pour ces produits. Le risque de développer une dépendance dépend de la dose et de la durée de traitement ; il est plus élevé chez les patients avec des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. En conséquence, la plus grande prudence est de rigueur lorsque des benzodiazépines sont administrées à des patients avec des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Quand il existe une dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage. Ceux-ci comprennent : des maux de tête, des douleurs musculaires, une anxiété extrême, une tension, une nervosité, une confusion et une irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : des troubles de la perception de la réalité, une dépersonnalisation, une hyperacousie, des engourdissements et des picotements dans les membres, une hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact, des hallucinations et des convulsions épileptiques.

Un syndrome de sevrage peut également survenir lors de la transition abrupte d'une benzodiazépine à longue durée d'action vers une benzodiazépine à courte durée d'action.

Le phénomène de rebond est caractérisé par la récurrence, sous forme exacerbée, des symptômes pour lesquels le clobazam a été initialement prescrit (par exemple anxiété, convulsions). Ce phénomène de rebond peut être associé à d'autres réactions, dont des troubles de l'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'agitation.

L'arrêt des benzodiazépines, en particulier s'il est brutal, comporte le risque de développer un phénomène de rebond ou un syndrome de sevrage. Il est par conséquent conseillé de diminuer la dose progressivement.

Amnésie
Les benzodiazépines peuvent provoquer une amnésie antérograde. Ce trouble survient le plus souvent quelques heures après la prise du médicament.

Réactions psychiatriques et paradoxales
Les réactions suivantes peuvent se présenter lors de l'utilisation de benzodiazépines : une nervosité, une agitation, une irritabilité, une agressivité, un délire, une colère, des cauchemars, des hallucinations, des psychoses, un comportement inadapté et un comportement considéré comme anormal. Si l'un de ces symptômes se présente, le traitement doit être interrompu. Les patients âgés et les enfants semblent être plus sensibles.

Idées suicidaires/tentative de suicide/suicide et dépression
Certaines études épidémiologiques suggèrent une incidence accrue d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides chez les patients atteints ou non de dépression et traités avec des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, dont clobazam. Cependant, un lien de causalité n'a pas été établi (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital
Des réactions cutanées mettant en jeu le pronostic vital dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportées lors de la prise de clobazam.
Les patients doivent être informés des signes et symptômes, et être étroitement surveillés pour détecter des réactions cutanées. Le risque de SSJ ou de NET est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement.
Si des symptômes ou signes de SSJ ou de NET (par exemple, éruption cutanée progressive souvent avec formation de cloques ou de lésions muqueuses) surviennent, le traitement avec Frisium doit être arrêté.
Les meilleurs résultats du traitement du SSJ et de la NET sont atteints lors du diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat de tous les médicaments suspects. Un arrêt rapide donne un meilleur pronostic.
Si un patient sous Frisium développe un SSJ ou une NET, Frisium ne peut plus jamais lui être administré.

Durée du traitement
La durée du traitement doit être aussi brève que possible (voir section 4.2 Posologie et mode d'administration) et ne doit pas durer plus de 8 à 12 semaines en cas d'anxiété, y compris la période nécessaire à la diminution progressive de la dose. Le traitement ne doit pas être maintenu plus longtemps que 8 à 12 semaines sans réévaluation.

Il est recommandé d'informer le patient dès le début du traitement, que celui-ci est de durée limitée et qu'il doit être arrêté progressivement par diminution de la dose. Le patient doit être conscient de la possibilité d'un phénomène de rebond.
Avec une benzodiazépine à longue durée d'action, un syndrome de sevrage peut survenir lors de la transition vers une benzodiazépine à courte durée d'action.

Groupes de patients particuliers

Population pédiatrique
Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées chez les enfants sans une évaluation minutieuse de leur nécessité ; la durée du traitement doit être aussi courte que possible.

Personnes âgées
Les personnes âgées étant plus sensibles aux effets indésirables comme la somnolence, les vertiges et la faiblesse musculaire, il existe chez elles un risque élevé de chutes qui peuvent conduire à des lésions graves. Il est recommandé de diminuer la dose. (voir section 4.2.)

Patients en insuffisance respiratoire
Une diminution de la dose et le suivi de la fonction respiratoire sont recommandés chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire. Le clobazam est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire sévère.

Patients avec un trouble de la fonction rénale ou hépatique
Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la réponse clinique et la sensibilité aux effets indésirables peuvent être augmentées. Une diminution de la dose peut être nécessaire. Dans le cas d'un traitement de longue durée, les fonctions rénale et hépatique doivent être régulièrement contrôlées. Les benzodiazépines ne sont pas conseillées pour le traitement de patients avec insuffisance hépatique sévère car elles peuvent entraîner une encéphalopathie.

Patients à métabolisme lent du CYP2C19
Chez les patients à métabolisme lent du CYP2C19, il faut s'attendre à ce que le taux du métabolite actif, le N-desméthylclobazam, soit augmenté, comparé aux patients à métabolisme rapide. Un ajustement de la dose de clobazam peut être nécessaire.

Patients avec faiblesse musculaire
Le clobazam est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave (voir section 4.3).

Lactose
En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Dépression
Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées en monothérapie pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à une dépression (cela peut déclencher des tentatives de suicides chez ces patients).

Maladies psychotiques
Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement primaire d'une maladie psychotique.

Utilisation concomitante de cannabidiol
L'utilisation concomitante de clobazam avec des médicaments ou des substances non médicamenteuses contenant du cannabidiol peut entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam, ce qui entraîne une augmentation de l'incidence de la somnolence et de la sédation. Un ajustement de la dose de clobazam peut être nécessaire. Les substances non médicamenteuses qui contiennent du cannabidiol ne doivent pas être prises en association avec le clobazam, car elles contiennent des quantités inconnues de cannabidiol et sont de qualité variable (voir rubriques 4.5 et 5.2).

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

Associations déconseillées

- Prise simultanée d'alcool : l'effet sédatif du clobazam peut être renforcé en cas d'association à de l'alcool. Ce phénomène a une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prise simultanée d'alcool peut augmenter de 50 % la disponibilité biologique du clobazam et donc renforcer l'effet du clobazam.

Précautions nécessaires
Association avec des médicaments dépresseurs du système nerveux central : les effets de dépression centrale du clobazam peuvent être renforcés en cas d'utilisation simultanée avec des hypnotiques, des anxiolytiques/sédatifs, des antidépresseurs, des analgésiques morphiniques, des antiépileptiques, des médicaments utilisés en anesthésiologie et des antihistaminiques sédatifs.ne attention particulière est également conseillée si le clobazam est administré dans le cadre d'une intoxication avec ces substances ou avec le lithium.

- Chez les patients atteints de dépression ou d'anxiété associée à une dépression, le clobazam ne doit être utilisé qu'associé à un traitement approprié complémentaire. Pour initier le traitement de l'anxiété associée à une instabilité émotionnelle, il convient d'abord de déterminer si le patient souffre d'une affection dépressive qui demande un traitement complémentaire ou un autre traitement.
- L'usage concomitant d'opiacés et de benzodiazépines, dont le clobazam, renforce le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et décès en raison de l'effet dépresseur additif du SNC. Limitez la dose et la durée de l'usage concomitant de benzodiazépines et d'opiacés (voir rubrique 4.4)
- Chez les patients atteints de schizophrénie ou d'une autre affection psychique, l'utilisation de benzodiazépines n'est conseillée que comme thérapie complémentaire, et non comme traitement primaire.
- En cas d'utilisation simultanée d'analgésiques narcotiques, une augmentation de l'euphorie peut survenir, elle peut conduire à une augmentation de la dépendance psychique.
- L'effet des myorelaxants et du monoxyde d'azote peut être augmenté.
- Si le clobazam est administré comme adjuvant lors du traitement de l'épilepsie avec un anticonvulsivant, la dose doit être rigoureusement ajustée (contrôle EEG) car une interaction avec l'anticonvulsivant de base est à craindre.
- Chez les patients traités par l'acide valproïque, une augmentation légère à modérée des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être observée.
- Les taux plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter chez les patients conjointement traités par clobazam.
- La carbamazépine et la phénytoïne peuvent augmenter le métabolisme du clobazam en son métabolite actif, le N-desméthylclobazam.
- Il est conseillé de contrôler le taux plasmatique d'acide valproïque et de phénytoïne en cas d'utilisation simultanée avec le clobazam.
- Le stiripentol augmente les concentrations plasmatiques de clobazam et de son métabolite actif, le N-desméthylclobazam. La surveillance des concentrations sanguines de clobazam est recommandée.

Les substances qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier, le cytochrome P450) peuvent renforcer les effets des benzodiazépines. Cela vaut également, dans une moindre mesure, pour les benzodiazépines qui sont métabolisées exclusivement par conjugaison.

Les inhibiteurs forts et modérés du CYP2C19 peuvent entraîner une exposition accrue au N-desméthylclobazam (N-CLB), le métabolite actif du clobazam. Un ajustement de la dose de clobazam peut être nécessaire lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs forts (p. ex. fluconazole, fluvoxamine, ticlopidine) ou modérés (p. ex. oméprazole) du CYP2C19 (voir rubrique 5.2).

Cannabidiol
Lorsque le cannabidiol et le clobazam sont administrés de façon concomitante, des interactions PK bidirectionnelles se produisent. Sur la base d'une étude menée chez des volontaires sains, des valeurs accrues (3 à 4 fois plus élevées) de N-desméthylclobazam (un métabolite actif du clobazam) peuvent apparaître lors de l'utilisation concomitante de cannabidiol, probablement induit par l'inhibition du CYP2C19. Des valeurs systémiques élevées de cette substance active peuvent entraîner une augmentation des effets pharmacologiques et une augmentation des effets indésirables. L'utilisation concomitante de cannabidiol et de clobazam augmente l'incidence de la somnolence et de la sédation. Une diminution de la dose de clobazam doit être envisagée en cas d'apparition de somnolence ou de sédation lors de l'administration concomitante de clobazam et de cannabidiol.

Le clobazam est un faible inhibiteur du CYP2D6. Un ajustement de la dose des médicaments qui sont métabolisés par le CYP2D6 peut être nécessaire (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe des données limitées sur l'utilisation de clobazam chez la femme enceinte. Néanmoins, la grande quantité de données recueillies dans le cadre d'études de cohorte n'a pas démontré de signes de malformations majeures suite à une exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse, bien que des incidences de fente labiale et palatine aient été rapportées dans certaines études de cas-témoins.

Le clobazam n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Le clobazam traverse le placenta. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques et des bénéfices de l'utilisation de clobazam pendant la grossesse.

Il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer de contacter leur médecin quant à l'arrêt du produit si elles sont enceintes ou ont l'intention de le devenir. Si le traitement par clobazam est poursuivi, il doit être utilisé à la dose efficace la plus faible.

Des cas de mouvements réduits du fœtus et de variabilité de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre de la grossesse.

Si le clobazam est administré pendant la phase tardive de la grossesse ou lors de l'accouchement, des effets sur le nouveau-né, comme une dépression respiratoire (y compris une détresse respiratoire et une apnée), des signes de sédation, une hypothermie, une hypotonie et des difficultés d'alimentation chez le nouveau-né (ce que l'on appelle le « syndrome du nourrisson mou » ou « floppy infant ») doivent être attendus.

De plus, les nourrissons nés de mères qui ont pris des benzodiazépines sur des périodes plus longues pendant les stades ultérieurs de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et peuvent présenter un risque de développer un syndrome de sevrage au cours de la période postnatale. Il est recommandé de surveiller correctement le nouveau-né pendant la période postnatale.

Allaitement
Etant donné que le clobazam passe dans le lait maternel, il ne peut pas être administré pendant l'allaitement.

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

Certains effets indésirables comme une sédation, une amnésie, une capacité de concentration altérée et une faiblesse musculaire peuvent diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences données dans l'aperçu ci-dessous sont définies selon cette convention :
Très fréquent (≥ 1/10)
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Très rare (<1/10 000)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Fréquent : diminution de l'appétit

Affections psychiatriques
Fréquent : irritabilité, agressivité, agitation, dépression (une dépression préexistante peut se manifester), tolérance au médicament (en particulier lors d'une utilisation de longue durée), agitation

Peu fréquent : comportement anormal, confusion, anxiété, délire, cauchemars, perte de la libido (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée, réversible)

Fréquence indéterminée : dépendance (principalement lors d'une utilisation de longue durée), insomnie initiale, colère, hallucinations, trouble psychotique, mauvaise qualité du sommeil, idées suicidaires

Affections du système nerveux
Très fréquent : somnolence, en particulier au début du traitement et lorsque des doses plus élevées sont utilisées

Fréquent : sédation, sensation vertigineuse, altération de l'attention, trouble de l'élocution/dysarthrie/trouble de la parole (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée, réversible), mal de tête, tremblement, ataxie

Peu fréquent : capacité émotionnelle réduite, amnésie (peut s'accompagner d'un comportement anormal), troubles de la mémoire, amnésie antérograde (à des doses habituelles mais surtout à des doses plus élevées)

Fréquence indéterminée : troubles cognitifs, changements du niveau de conscience (en particulier chez les patients âgés, peuvent être associés à des troubles respiratoires), nystagmus (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée), démarche irrégulière (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée, réversible)

Affections oculaires
Peu fréquent : diplopie (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée, réversible)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Fréquence indéterminée : dépression respiratoire, insuffisance respiratoire (en particulier chez les patients présentant une insuffisance respiratoire préexistante telle que l'asthme ou des lésions cérébrales)

Affections gastro-intestinales
Fréquent : bouche sèche, nausées, constipation

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Peu fréquent : éruption cutanée
Fréquence indéterminée : urticaire photosensible, syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Fréquence indéterminée : spasmes musculaires, faiblesse musculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très fréquent : fatigue, surtout au début du traitement et lorsque des doses plus élevées sont utilisées
Fréquence indéterminée : réponse lente aux stimuli, hypothermie

Investigations
Peu fréquent : prise de poids (en particulier à fortes doses ou en cas d'utilisation de longue durée)

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Peu fréquent : chutes

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 :
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage avec le clobazam ne met pas en jeu le pronostic vital du patient sauf si le clobazam est associé à d'autres médicaments qui induisent une dépression du système nerveux central (dont l'alcool). Cela vaut pour toutes les benzodiazépines.

Le surdosage avec les benzodiazépines peut entraîner une dépression du système nerveux central de différents grades, allant de la somnolence à l'ataxie, à la dépression respiratoire, à l'hypotension et rarement, au coma.

Dans les cas légers, on observe surtout une somnolence, une confusion mentale et une léthargie. Dans les cas graves, les symptômes comprennent l'ataxie, l'hypotonie, l'hypertension, la dépression respiratoire, rarement le coma et exceptionnellement, une issue fatale.

Traitement
Pour le traitement du surdosage, il est recommandé d'envisager d'impliquer plusieurs agents.

Moins d'une heure après le surdosage par voie orale, les vomissements doivent être provoqués si le patient est conscient, ou, si ce n'est pas le cas, un lavage gastrique doit être effectué avec protection des voies respiratoires. Après ce délai, l'administration de charbon actif peut diminuer l'absorption.

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

Le fluménazil peut être utile comme antidote.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anxiolytique et anticonvulsivant de la classe des benzodiazépines, code ATC : N05 BA 09

Le clobazam est une benzodiazépine du groupe des 1,5-benzodiazépines. Le clobazam possède des propriétés anxiolytiques et anticonvulsivantes.

Mécanisme d'action
Le mécanisme d'action n'est pas complètement connu. Ces effets sont vraisemblablement liés à une action agoniste spécifique sur le récepteur central, qui fait partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également dénommés BZD_1 et BZD_2, modulant l'ouverture du canal chlore.

Efficacité clinique
Toutes les benzodiazépines ont des propriétés comparables sur le plan qualitatif : anxiolytique, sédatif, hypnotique, myorelaxant et anticonvulsivant. Les différences entre les benzodiazépines se manifestent sur le plan quantitatif.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale, l'absorption du clobazam est rapide et presque complète (plus de 87 %). La concentration sérique maximale est atteinte en 1 à 2 heures.

Distribution
Après administration unique ou multiple de clobazam, le t_{max} varie de 0,5 à 4 heures.
Chez les adultes sains, le t_{max} moyen du N-desméthylclobazam est de 3 heures après administration de 5 mg, deux fois par jour (dose quotidienne totale de 10 mg) à 80 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 160 mg). Après la phase de titration d'augmentation de dose, les concentrations à l'équilibre de clobazam et de N-desméthylclobazam sont atteintes après 9 jours de dose quotidienne totale de 120 mg.

La liaison du clobazam aux protéines plasmatiques est de 85 % à 91 %.
Le clobazam traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Il peut atteindre des concentrations actives dans le sang du fœtus et dans le lait maternel.

Métabolisme
Le clobazam est principalement métabolisé dans le foie.
Les deux métabolites les plus importants retrouvés dans le plasma sont le N-desméthylclobazam et le 4-hydroxyclobazam. On peut trouver des quantités limitées de 4-hydroxy-N-desméthylclobazam. Le N-desméthylclobazam est un métabolite actif. La concentration plasmatique du métabolite actif N-desméthylclobazam est cinq fois plus élevée chez les métaboliseurs lents du CYP2C19 que chez les métaboliseurs rapides.

Elimination
La demi-vie d'élimination sérique du clobazam est d'environ 36 heures (médiane, il faut tenir compte d'une variabilité interindividuelle importante). Le pourcentage de clobazam retrouvé inchangé dans les urines est négligeable.

La demi-vie d'élimination du N-desméthylclobazam est d'environ 79 heures (médiane, avec une variabilité interindividuelle importante).

Chez les patients âgés, il existe une tendance à une clairance diminuée après administration orale. En conséquence, la demi-vie terminale et le volume de distribution sont augmentés. Lors d'une administration répétée, l'accumulation du médicament sera donc plus élevée que chez les patients plus jeunes.
L'effet de l'âge sur la clairance et sur le profil d'accumulation du clobazam semble valoir aussi pour le métabolite actif.

Chez les patients atteints de pathologie hépatique, le volume de distribution et la demi-vie terminale du clobazam sont augmentés.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, les taux plasmatiques du clobazam sont diminués, vraisemblablement suite à une absorption diminuée. La demi-vie terminale est peu influencée par l'état de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'existe aucune donnée de sécurité préclinique qui soit pertinente pour le prescripteur.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

FRISIUM comprimés 10 mg **:** lactose monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc.

FRISIUM 20 mg, comprimés : Lactose monohydrate, stéarate de magnésium, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

FRISIUM 10 mg, comprimés
Plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).
Boîtes de 10, 20, 50 et 250 (usage hospitalier) comprimés.

FRISIUM 20 mg, comprimés
Plaquettes thermoformées (PVC/aluminium).
Boîtes de 10, 20, 50 et 250 (usage hospitalier) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tél. : 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

8. NUMEROS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Frisium 10 mg, comprimés : BE245481
Frisium 20 mg, comprimés : BE245472

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

a. Date de première autorisation :

Frisium 10 mg, comprimés : 01-11-1977
Frisium 20 mg, comprimés : 03-02-1982

b. Date de renouvellement de l'autorisation : 05-11-2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023

Date de dernière approbation : 08/2021