



W: www.claegroup.org
E: clae@secretariatcentral.com
PH: 905 415 3917

20 Crown Steel Drive, Unit 6 Markham ON, L3R 9X9

Canadian League Against Epilepsy | Ligue canadienne contre l'épilepsie

2014-2016
Board of Directors

President
Nathalie Jetté

Secretary
Marylou Smith

Treasurer
Jose Tellez-Zenteno

President-Elect
Jorge Burneo

Directors

Education
Paolo Federico

Junior Member
Colin Josephson

CEA Representative
Gail Dempsey

CERI Representative
Campbell Teskey

ILAE Representative
Samuel Wiebe

CPEN
Representative
Kathy Speechley

Past President
Nizam Ahmed

2016 Scientific
Meeting
October 14 - 16
Quebec City, QC

2017 Scientific
Meeting
Vancouver, BC

Pénurie de clobazam

Suggestions de gestion des patients avec épilepsie des populations adulte et pédiatrique

20 juin 2016

Le Canada connaît une pénurie généralisée de la version générique du clobazam et de Frisium. La pénurie de ce médicament touche les pharmacies communautaires et hospitalières.

Afin de ne pas épuiser les réserves de clobazam et de Frisium, il est suggéré, en attendant qu'ils soient à nouveau disponibles, de **réserver ces médicaments uniquement pour les patients déjà sous traitement**, ou à moins qu'il soit absolument nécessaire de les prescrire.

Selon la classification de l'Association des pharmaciens du Canada, le clobazam est un **médicament essentiel de niveau 1** pour les patients atteints d'épilepsie.¹

Les prescripteurs qui doivent interchanger chez leur patient le clobazam pour un médicament de remplacement en raison de la pénurie devraient d'abord demander au pharmacien du patient de révérifier toutes les pistes d'approvisionnement afin d'obtenir soit la même formulation, soit une forme interchangeable (générique ou d'origine) de clobazam. Les pharmaciens peuvent vérifier s'il est possible de s'approvisionner auprès de leurs grossistes habituels, mais aussi auprès d'autres grossistes, d'autres pharmacies ou directement chez l'un des fabricants. Toutes les pistes d'approvisionnement devraient être épuisées avant de changer la médication d'un patient dont l'état est stabilisé par le clobazam. Si la réserve de médicament du patient est faible, une décision doit être prise plus rapidement afin d'éviter une interruption du traitement.

Efforts entrepris pour remédier à cette pénurie de clobazam

Conformément au *Protocole pour la divulgation et la communication des pénuries de médicaments*ⁱⁱ, Santé Canada et le Groupe de travail provincial-territorial sur les pénuries de médicaments ont classé cette situation en tant que pénurie de niveau 3, ce qui indique une pénurie à l'échelle nationale avec la possibilité de conséquences de la plus haute importance.

Santé Canada collabore avec les fabricants de ces produits pharmaceutiques et avec d'autres intervenants afin de pallier cette grave pénurie. La Ligue canadienne contre l'épilepsie (LCCE) et l'Alliance canadienne de l'épilepsie ont ce mois-ci participé à des réunions organisées par Santé Canada, auxquelles participaient également des représentants des autorités provinciales de la santé, des cliniciens, des pharmaciens et des distributeurs.



W: www.claegroup.org

E: clae@secretariatcentral.com

PH: 905 415 3917

20 Crown Steel Drive, Unit 6 Markham ON, L3R 9X9

Canadian League Against Epilepsy | Ligue canadienne contre l'épilepsie

Certaines pharmacies et certains distributeurs disposent encore d'un approvisionnement résiduel de clobazam. Les patients atteints d'épilepsie et leurs soignants pourraient avoir besoin d'aide pour trouver et obtenir un approvisionnement si les réserves de leur pharmacie sont épuisées, après que leur pharmacien ait essayé en vain et par tous les moyens de se procurer la version générique du clobazam ou le Frisium. Pour obtenir de plus amples renseignements sur cette situation, veuillez communiquer avec le bureau de la LCCE ou l'Alliance canadienne de l'épilepsie au 1-866-EPILEPSIE (1-866-374-5377).

Dans le cadre d'une mise à jour envoyée le 17 juin 2016, Apotex Inc. a fait savoir à Santé Canada et à d'autres intervenants qu'un lot d'Apo-clobazam a été livré aux grossistes le 16 juin 2016. **Ce réapprovisionnement en version générique du clobazam devrait arriver dans les pharmacies avant la fin du mois de juin.** La durée d'acheminement d'une substance réglementée du fabricant aux distributeurs puis aux pharmacies, est d'environ une semaine à une semaine et demie. Certains envois feront l'objet d'un acheminement accéléré par avion afin d'approvisionner tout le pays.

Un deuxième lot d'Apo-clobazam devrait être envoyé aux grossistes dans la semaine du 20 juin 2016.

Teva Canada Ltd., l'autre fabricant de la version générique du clobazam, le Teva-clobazam/Novo-clobazam, est actuellement en rupture de stock.

Frisium, le clobazam d'origine, est actuellement disponible mais selon un plan d'allocation. Lundbeck LLC a fait savoir que le distributeur canadien a périodiquement distribué Frisium. Ce plan d'allocation devrait être en vigueur durant les prochaines semaines, et jusqu'au prochain réapprovisionnement de Frisium prévu en août.

Santé Canada, avec l'aide et l'intervention d'autres intervenants, continuera de surveiller l'état de l'approvisionnement.

Suggestions pour la gestion des patients pendant la pénurie de clobazam

Le clobazam est une 1,5-benzodiazépine à action de longue durée. Il est vendu au Canada à titre de médicament antiépileptique depuis plus de 20 ans. Ce médicament est couramment utilisé pour traiter l'épilepsie.

L'interruption ou l'arrêt soudain d'un médicament contre l'épilepsie peut causer la perte de contrôle des crises d'épilepsie ou aggraver l'état du patient. Cela a d'importantes répercussions à court et à long terme sur la sécurité des patients, leur indépendance et leur qualité de vie. Le retour des crises épileptiques peut avoir des conséquences potentiellement fatales.ⁱⁱⁱ

D'autres préoccupations subsistent à propos de cette pénurie de médicaments. L'arrêt soudain du clobazam peut causer un syndrome de sevrage à la benzodiazépine.^{iv} L'arrêt brutal du clobazam peut exacerber les crises d'épilepsie et causer d'autres symptômes de sevrage de la benzodiazépine.^v L'arrêt brutal du clobazam peut aussi exposer les patients à un risque d'état de mal épileptique potentiellement mortel.^{vi}



W: www.claegroup.org

E: clae@secretariatcentral.com

PH: 905 415 3917

20 Crown Steel Drive, Unit 6 Markham ON, L3R 9X9

Canadian League Against Epilepsy | Ligue canadienne contre l'épilepsie

Patients qui requièrent un traitement de novo

Dans les cas où un patient nécessite un traitement de novo avec un médicament antiépileptique pendant la pénurie de clobazam, les médecins devraient évaluer s'ils devraient avoir recours à un autre médicament, du moins au début.

Patients qui prennent actuellement du clobazam

Si toutes les pistes d'approvisionnement ont été épuisées et que le clobazam n'est pas disponible, un médicament de remplacement devrait être prescrit jusqu'à ce que le patient puisse à nouveau obtenir du clobazam.

L'exposé qui suit sur le choix du clonazepam comme médicament de remplacement pour le clobazam pendant la pénurie est tiré d'un document écrit par J.C. Martin del Campo, M.D., FRCP et Jorge G. Burneo, M.D., MSPH en 2013^{vii} :

Dans la famille des benzodiazépines, seuls deux autres médicaments conviennent à la gestion chronique des troubles épileptiques : le nitrazepam et le clonazepam.

Bien qu'aucune preuve sur l'efficacité dans ces circonstances n'ait été publiée, le substitut au clobazam le plus raisonnable est le clonazepam.

On ne sait pas si cette approche sera efficace chez tous les patients ou si l'équivalence recommandée causera une décompensation de la maladie épileptique. Il est toutefois raisonnable de présumer qu'il pourrait prévenir le développement d'un état de sevrage causant l'état de mal épileptique. Le médecin prescripteur devra surveiller de près le dosage et apporter des modifications au besoin.

Tout en émettant ces recommandations, nous espérons que les autorités de santé publique et les entreprises pharmaceutiques protégeront le public en mettant en œuvre un plan stratégique d'urgence qui préviendra l'apparition de telles pénuries. Il est impératif de rappeler les conséquences fatales des crises épileptiques liées au sevrage.^{viii}

Reproduit avec l'autorisation de del Campo et Burneo.



W: www.claegroup.org

E: clae@secretariatcentral.com

PH: 905 415 3917

20 Crown Steel Drive, Unit 6 Markham ON, L3R 9X9

Canadian League Against Epilepsy | Ligue canadienne contre l'épilepsie

Recommandations pour la substitution thérapeutique du clobazam par le clonazepam

Le clonazepam (médicament d'origine : Rivotril) est une 1,4-benzodiazépine. Le médicament est disponible sous forme de comprimé oral de 0,25 mg, de 0,5 mg, de 1 mg et de 2 mg.

La lipophilie et l'affinité pour les protéines du clonazepam et du clobazam sont similaires. Leur pénétration dans le SNC est donc probablement très similaire.

Le clonazepam est plus puissant que le clobazam. Il est *au moins* 10X plus puissant que le clobazam ou même jusqu'à $\leq 20X$ plus puissant. Ainsi, la puissance de 1 mg de clonazepam pourrait être équivalente à 10 mg de clobazam, voire même à 20 mg de clobazam.^{ix}

À la suite de la substitution vers le clonazepam, il pourrait être nécessaire de procéder à un titrage de la dose afin d'obtenir l'effet thérapeutique désiré. Le jugement clinique est crucial pour déterminer la dose optimale de chaque patient.

Les patients devraient faire l'objet d'un suivi étroit pour détecter des changements dans la fréquence des crises épileptiques ainsi que l'émergence de tout effet secondaire (sommolence excessive, ataxie, difficulté accrue avec les sécrétions, détérioration de la fonction hépatique) à la suite du remplacement. Le clonazepam cause davantage la sommolence que des doses équivalentes de clobazam. Il pourrait aussi y avoir plus de risques de développer une tolérance à sa fonction antiépileptique.

Les excipients et les ingrédients non médicinaux peuvent différer entre les formulations. Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque les patients présentent une hypersensibilité connue aux excipients. Il est possible de vérifier ceux-ci, ainsi que les différents profils d'effets indésirables, dans les monographies de produit et les étiquettes des produits concernés. Les monographies de produits sont disponibles dans la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada.^x

ADULTES

Commencer par 0,5 mg de clonazepam pour chaque 10 mg de clobazam (1:20)^{xi}. S'il n'y a pas d'effets indésirables après 3-5 jours, augmenter au besoin la dose à 1 mg de clonazepam pour chaque 10 mg de clobazam, jusqu'à un maximum de 3 mg/jour de clonazepam.

Si la provision de clobazam le permet, envisager de combiner le début de la prise de clonazepam avec une diminution progressive du clobazam de 5-10 mg/semaine.

PÉDIATRIE

Commencer par 0,5 mg de clonazepam pour chaque 10 mg de clobazam (1:20). Le remplacement direct peut être effectué; il n'est pas nécessaire de procéder à une diminution progressive du clobazam. Le titrage de la dose, qu'il s'agisse d'une augmentation ou d'une diminution de celle-ci, doit reposer sur la réponse du patient.



Canadian League Against Epilepsy | Ligue canadienne contre l'épilepsie

W: www.claegroup.org
E: clae@secretariatcentral.com
PH: 905 415 3917

20 Crown Steel Drive, Unit 6 Markham ON, L3R 9X9

Si un titrage de la dose est nécessaire chez un patient en pédiatrie, l'augmentation de la dose est typiquement de 0,25-0,5 mg/jour tous les 5-7 jours, jusqu'à un maximum de 0,1 mg/kg/jour (ou 0,2 mg/kg/jour pour les patients prenant des médicaments inducteurs enzymatiques).^{xii}

PERSONNES ÂGÉES, PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE HÉPATIQUE OU PATIENTS QUI PRENNENT UN MÉDICAMENT QUI INHIBE LE P450-3A4

Commencer par une dose plus faible de clonazépam chez les personnes âgées, les patients atteints d'une maladie hépatique ou les patients qui prennent actuellement un médicament qui inhibe le cytochrome P450-3A4.

Métabolisme et pharmacocinétique du médicament

Le cloBAZam et le clonazépam sont principalement métabolisés par le CYP 3A4. Le métabolite actif du cloBAZam, le N-desméthylclonazépam, est principalement métabolisé par le CYP 2C19. Lors de la substitution du cloBAZam par le clonazépam, un profil d'interaction médicamenteuse approfondi devrait être fait en tenant compte de ces voies métaboliques.

Médicament	Groupe de benzodiazépine	Métabolite actif	Demi-vie de la molécule d'origine (heures)	Demi-vie du métabolite actif (heures)
cloBAZam	1,5-benzodiazépine	N-desméthylclonazépam	30 ^{xiii}	80 ^{xiv}
clonazépam	1,4-benzodiazépine		18-39 ^{xv}	---

Information et soutien pour les praticiens et les patients

Si les praticiens ont des réserves ou des préoccupations au sujet de la gestion clinique de leurs patients atteints d'épilepsie pendant la pénurie, ils devraient consulter le neurologue expert en épilepsie le plus près ou un centre intégré de traitement de l'épilepsie.

Pour obtenir des renseignements et du soutien, les patients et les soignants peuvent communiquer avec leur organisme local de l'Alliance canadienne de l'épilepsie par téléphone au 1-866-EPILEPSIE (1-866-374-5377).



ⁱ « Médicament essentiel de niveau 1 : La pharmacothérapie contre la maladie est essentielle et ne peut être interrompue, même pour une dose ou une journée. » (traduction libre)

Extrait de : Association des pharmaciens du Canada (2010), Drug Shortages: A Guide for Assessment and Patient Management www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/DrugShortagesGuide.pdf

ⁱⁱ « Le troisième palier fait état des pénuries susceptibles d'avoir les répercussions les plus importantes sur le système d'approvisionnement en médicaments et le système de soins de santé au Canada en raison de la disponibilité des approvisionnements, des ingrédients ou des traitements de rechange. Le délai d'intervention au troisième palier est immédiat. »

Extrait de : Le Comité directeur multilatéral sur les pénuries de médicaments au Canada (2013), Protocole pour la divulgation et la communication des pénuries de médicaments.

http://www.drugshortages.ca/CMFiles/MSSC_Notification_Communication_Protocol_FR.pdf

ⁱⁱⁱ Steinhoff, B.J., et al. (2009) Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag.*, 5, 449–457.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2701486/pdf/tcrm-5-449.pdf

^{iv} Monographie du Frisium (2015)

^v ibid

^{vi} Engel, J. (2013). *Seizures and Epilepsy*, 2^e édition. Oxford University Press, New York, page 557.

^{vii} Del Campo, M. et Burneo, J. (2013). Therapeutic alternative to clobazam: Medical recommendation for adults with epilepsy. Recueilli dans le site Web d'Epilepsy Ontario : epilepsyontario.org/wp-content/uploads/2014/01/Clobazam_Therapeutic-alternative-for-adults_Jan2013.pdf

^{viii} Steinhoff, B.J., et al. (2009) Substitution of anticonvulsant drugs. *Ther Clin Risk Manag.*, 5, 449–457.

^{ix} Sankar, R. et al. (2014) Clinical considerations in transitioning patients with epilepsy from clonazepam to clobazam: a case series. *J. Med. Case Rep.*, 8: 429.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4302143/pdf/13256_2014_Article_3028.pdf

^x Il est possible de télécharger les monographies de produit dans la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada :

<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/prodpharma/databasdon/index-fra.php>

^{xi} Table d'équivalences de la benzodiazépine <http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm> (consulté le 16 mai 2016)

^{xii} Farrell, K. et Michoulas, A. (2008) Benzodiazepines. Dans J.M. Pellock et al. (Éd.), *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and therapy*, 3^e édition. Demos Medical Publishing, New York, page 559.

^{xiii} Brodie, M.J., et al. (2016) Clobazam and clonazepam use in epilepsy: Results from a UK database incident user cohort study. *Epilepsy Research* 123, 68-74.

^{xiv} ibid

^{xv} Comparison of benzodiazepines <http://www.vhpharmsci.com/vhformulary/tools/benzodiazepines-comparison.htm> (consulté le 18 mai 2016)