

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Epaclob 1 mg/ml sospensione orale

Epaclob 2 mg/ml sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Epaclob 1 mg/ml:

1 ml di sospensione orale contiene 1 mg di Clobazam.

Epaclob 2 mg/ml:

1 ml di sospensione orale contiene 2 mg di Clobazam.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni ml di sospensione orale contiene 250 mg di sorbitolo, 2,06 mg di sodio metil idrossibenzoato e 0,224 mg di sodio propil idrossibenzoato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione orale.

Sospensione viscosa biancastra con odore di lampone.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Clobazam può essere usato come terapia aggiuntiva nell'epilessia negli adulti e nei bambini con più di 2 anni di età, se il trattamento standard con uno o più anticonvulsivi non ha funzionato.

Epaclob sospensione orale deve essere usato nei bambini da 1 mese a 2 anni di età soltanto in situazioni eccezionali, quando vi sia una chiara indicazione di epilessia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La sospensione orale è idonea per qualsiasi paziente affetto da epilessia per il quale il medico ritenga che la sospensione orale sia preferibile a clobazam compresse.

Se sono richieste dosi basse, il medicinale con concentrazione 1 mg/ml è la formulazione più adatta. Se sono richieste dosi alte, il medicinale con concentrazione 2 mg/ml è la formulazione più adatta. In tutti i casi, il trattamento deve essere iniziato alla dose efficace più bassa con graduali incrementi di dose sotto stretta osservazione.

Trattamento dell'epilessia in associazione con uno o più altri anticonvulsivi

Adulti

Nell'epilessia è raccomandata una dose iniziale di 5-15 mg/die, aumentando gradualmente se necessario fino ad un massimo di 60 mg al giorno.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini può verificarsi un aumento della risposta ed un aumento della predisposizione alle reazioni avverse, pertanto questi pazienti richiedono dosi iniziali basse e incrementi graduali sotto stretta osservazione.

Popolazione pediatrica con età tra 2 e 16 anni:

Iniziale: 5 mg/die (**età 6 anni e superiore**) o 0,1 mg/kg/die per i pazienti più giovani. La dose può essere aumentata lentamente con incrementi di 0,1-0,2 mg/kg/die ad intervalli di 7 giorni, fino a quando venga raggiunto l'effetto clinico richiesto o si verifichino effetti indesiderati.

Dose di mantenimento: generalmente 0,3-1mg/kg/die. La dose giornaliera può essere assunta in dosi divise o come dose singola alla sera.

Popolazione pediatrica con età tra 1 mese e 2 anni:

Epaclob sospensione orale deve essere usato nei bambini da 1 mese a 2 anni, solo in situazioni eccezionali quando vi sia una chiara indicazione di epilessia. Usare 0,1 mg/kg/die e incrementare molto lentamente (non più spesso di ogni 5 giorni) per raggiungere l'effetto clinico richiesto, in dosi divise due volte al giorno.

Anziani:

Nei pazienti anziani, possono verificarsi un aumento della risposta e della predisposizione alle reazioni avverse, quindi questi pazienti richiedono dosi iniziali basse con aumenti graduali sotto stretta osservazione.

Insufficienza renale ed epatica

Il trattamento richiede dosi iniziali basse e graduali incrementi di dose sotto stretta osservazione (fare riferimento al paragrafo 4.3 Controindicazioni e paragrafo 4.4 Passaggio da una formulazione all'altra).

Durata

La condizione del paziente deve essere rivalutata durante le prime 4 settimane di trattamento. Successivamente, la rivalutazione regolare ogni 4 settimane determinerà la necessità di continuare il trattamento. Se si verifica tolleranza farmacologica, può essere utile sospendere il trattamento, quindi riprenderlo ad una dose più bassa. Se la dose è divisa nella giornata, prendere la dose più alta la sera. Dosi fino a 30 mg di Clobazam possono anche essere somministrate come dose singola la sera.

Alla fine del trattamento, si raccomanda di ridurre gradualmente la dose per evitare il fenomeno dell'astinenza o l'effetto rebound.

Modo di somministrazione con o senza cibo

Solo per uso orale.

Una volta stabilita la dose efficace durante la titolazione, i pazienti devono continuare ad assumere tale dose e deve essere usata cautela nel passare a differenti formulazioni di Clobazam (vedere paragrafo 4.4- Passaggio da una formulazione all'altra).

Questo medicinale può sedimentare durante la conservazione. Il flacone deve essere agitato prima dell'uso.

4.3 Controindicazioni

Epaclob sospensione orale non deve essere usato:

- Nei pazienti con ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
 - Nei pazienti con miastenia grave (rischio di peggioramento della debolezza muscolare).
 - Nei pazienti con grave insufficienza respiratoria (rischio di peggioramento).
 - Nei pazienti con sindrome da apnea notturna (rischio di peggioramento).
- Nei pazienti con grave insufficienza epatica (rischio di sviluppo di encefalopatia)
 - Nelle donne che allattano con latte materno
 - Intossicazione acuta con alcol e sostanze attive per il SNC.

Popolazione pediatrica:

Le benzodiazepine non devono essere somministrate ai bambini senza una valutazione attenta della necessità del loro uso. Epaclob sospensione orale deve essere usato nei bambini da 1 mese a 2 anni solo in situazioni eccezionali, quando vi sia una chiara indicazione di epilessia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Passaggio da una formulazione ad un'altra

Durante l'assunzione di Epaclob sospensione, clobazam raggiunge livelli plasmatici più alti rispetto alla stessa dose assunta sotto forma di compressa. Ciò può comportare un aumento del rischio di depressione respiratoria e sedazione che può essere più evidente quando si passa dalle compresse alla sospensione orale. Pertanto, deve essere usata cautela quando si passa a differenti formulazioni di medicinali a base di clobazam, in quanto le dosi non sono equivalenti.

Con clobazam, come con altri medicinali antiepilettici, alcuni pazienti possono manifestare un aumento della frequenza delle crisi epilettiche o l'insorgenza di nuovi tipi di crisi. Questi fenomeni possono essere la conseguenza di un sovradosaggio, di una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di anti-epilettici usati contemporaneamente, della progressione della malattia o di un effetto paradossale.

Alcol

Si raccomanda ai pazienti di evitare l'assunzione di alcol durante la terapia con clobazam (per l'aumentato rischio di sedazione e di altri effetti indesiderati) (vedere paragrafo 4.5).

Amnesia

Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda quando vengono utilizzate nel normale intervallo di dosaggio, ma soprattutto ad alte dosi. In caso di perdita o lutto, le benzodiazepine possono inibire l'elaborazione della perdita.

Debolezza muscolare

Clobazam può causare debolezza muscolare. È necessaria particolare cautela quando clobazam è usato in pazienti con debolezza muscolare pre-esistente, miastenia grave, atassia spinale o cerebellare o apnea notturna. Può essere necessaria una riduzione della dose. Clobazam è controindicato nei pazienti con miastenia grave o sindrome da apnea notturna.

Dipendenza

L'uso di benzodiazepine - compreso clobazam - può portare allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica da questi farmaci. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento;

esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di alcol o droga. Pertanto la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2).

Vari fattori sembrano aumentare il rischio di dipendenza:

- durata del trattamento
- dose
- storia di altre dipendenze da farmaci, compreso alcol

Con la sospensione dell'uso delle benzodiazepine, soprattutto se improvviso, si può verificare la sindrome da interruzione o sindrome da astinenza:

- sindrome da interruzione associata al trattamento originale con clobazam che porta al ripresentarsi dei sintomi in modo acuto (ad es. agitazione, convulsioni). Questo può essere accompagnato da altre reazioni che comprendono cambiamenti di umore, ansia o disturbi del sonno ed irrequietezza.

Una volta sviluppata la dipendenza fisica, la brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza (o da fenomeni di rebound). I fenomeni di rebound sono caratterizzati da una ricorrenza in forma aumentata dei sintomi che hanno originariamente portato al trattamento con clobazam. Questo può essere accompagnato da altre reazioni compresa cefalea, disturbi del sonno, aumento dell'attività onirica, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione ed eccitabilità, derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni e psicosi sintomatiche (ad es. delirio da sospensione), intorpidimento e formicolio delle estremità, dolore muscolare, tremore, sudorazione, nausea, iperacusia, sensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, nonché crisi epilettiche.

Una sindrome da sospensione può anche verificarsi quando si passa bruscamente da una benzodiazepina a lunga durata d'azione (ad es. clobazam) ad una a breve durata d'azione.

Depressione respiratoria

La funzione respiratoria deve essere monitorata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica o acuta grave e può essere necessaria una riduzione della dose di clobazam. Clobazam è controindicato in pazienti con insufficienza respiratoria grave (fare riferimento al paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Danno renale e compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione della funzione renale o epatica, la sensibilità a clobazam e la predisposizione agli eventi avversi sono aumentate, e può essere necessaria una riduzione della dose. Nel trattamento a lungo termine la funzione renale ed epatica devono essere controllate regolarmente (fare riferimento al paragrafo 4.3 Controindicazioni).

Anziani

Le benzodiazepine devono essere usate con cautela negli anziani perché il rischio di sedazione e/o rilassamento muscolare può promuovere il rischio di cadute, spesso con conseguenze gravi in questa popolazione. Si raccomanda una riduzione della dose.

Reazioni cutanee gravi

Sono state segnalate reazioni cutanee gravi, compresa sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidemica tossica (TEN), con clobazam sia nei bambini che negli adulti nel periodo post-marketing. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di SJS/TEN, soprattutto durante le prime 8 settimane dall'inizio del trattamento o quando si reintroduce la terapia. Clobazam deve essere interrotto al primo segno di eruzione cutanea, a meno che questa sia chiaramente non correlata al farmaco. Se i segni o sintomi suggeriscono SJS/TEN, l'uso di questo farmaco non deve essere ripreso e deve essere presa in considerazione una terapia alternativa.

Depressione e disturbi della personalità

Effetti disinibenti si possono manifestare in vari modi. In pazienti depressi può essere precipitato il suicidio e può aggravarsi il comportamento aggressivo verso se stessi o altri. Pertanto, deve essere usata estrema cautela nel prescrivere le benzodiazepine in pazienti con disturbi della personalità.

Ideazione e comportamento suicidario

Ideazione e comportamento suicidario sono stati riportati in pazienti trattati con agenti antiepilettici in

diverse indicazioni. Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati verso placebo, condotti con farmaci antiepilettici, ha mostrato anche un lieve incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario. Il meccanismo di questo rischio non è noto e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumentato rischio per clobazam.

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidario e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. Ai pazienti (e coloro che se ne prendono cura) deve essere consigliato di consultare un medico nel caso in cui emergano segni di ideazione o comportamento suicidario.

Reazioni psichiatriche e paradosse

Quando si usano benzodiazepine è noto che possano verificarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato (vedere paragrafo 4.8). Se ciò dovesse verificarsi, l'uso del medicinale deve essere sospeso. Queste reazioni sono più comuni nei bambini e negli anziani.

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

È prevedibile che i livelli del metabolita attivo N-desmetilclobazam siano aumentati nei pazienti con scarso metabolismo del CYP2C19 rispetto a quelli con ampio metabolismo. Poiché questo può portare ad un aumento degli effetti indesiderati, può essere necessario adattare la dose di clobazam (ad esempio una dose iniziale bassa con un'attenta titolazione della dose (fare riferimento al paragrafo 5.2)).

Epilessia da tolleranza

Nel trattamento dell'epilessia con benzodiazepine - compreso clobazam - deve essere presa in considerazione la possibilità di una diminuzione dell'efficacia anticonvulsiva (sviluppo di tolleranza) nel corso del trattamento.

Eccipienti nella formulazione

Epaclob sospensione orale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene anche sodio metil e propil idrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche. I segni possono comprendere eruzione cutanea, difficoltà a deglutire o a respirare, gonfiore delle labbra, del viso, della gola o della lingua.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale

L'effetto depressivo centrale può essere aumentato nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, farmaci anticonvulsivi, anestetici e antistaminici sedativi, soprattutto quando clobazam è somministrato ad alte dosi. È necessaria particolare cautela anche con l'utilizzo di clobazam in caso di intossicazione con tali farmaci o con litio.

Alcol

Il consumo contemporaneo di alcol può aumentare la biodisponibilità del clobazam del 50% con conseguente aumento degli effetti del clobazam (ad es. sedazione). Ciò influenza la capacità di guidare o di usare macchinari.

Anticonvulsivi

L'aggiunta di clobazam a trattamenti anticonvulsivi già in corso (ad es. fenitoina, acido valproico) può provocare un cambiamento nei livelli plasmatici di questi farmaci. Il dosaggio di clobazam, se usato come adiuvante nell'epilessia, deve essere determinato dal monitoraggio dell'EEG, e devono essere controllati i livelli plasmatici degli altri medicinali.

La fenitoina e la carbamazepina possono provocare un aumento della conversione metabolica di clobazam al metabolita attivo N-desmetil clobazam.

Lo stiripentolo aumenta i livelli plasmatici di clobazam e del suo metabolita attivo N-desmetilclobazam, attraverso l'inibizione di CYP3A e CYP2C19. Si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici, prima

di iniziare il trattamento con stiripentolo e poi successivamente quando è stata raggiunta una nuova concentrazione allo steady-state, cioè dopo circa 2 settimane.

Analgesici narcotici

Nel caso in cui clobazam sia usato in concomitanza con degli analgesici narcotici può verificarsi un aumento dell'euforia che può portare ad un aumento della dipendenza psicologica.

Rilassanti muscolari

Può essere potenziato l'effetto di miorilassanti, analgesici e del protossido d'azoto.

Inibitori dell'enzima citocromo P-450

Il trattamento concomitante con farmaci che inibiscono il sistema dell'enzima citocromo P-450 (mono-ossigenasi) (ad es. cimetidina e l'antibiotico eritromicina) può aumentare e prolungare l'effetto di clobazam.

Inibitori del CYP2C19

Gli inibitori forti e quelli moderati del CYP2C19 possono portare ad un aumento dell'esposizione al N-desmetilclobazam (N-CLB), il metabolita attivo del clobazam. Può essere necessario un adattamento della dose di clobazam quando viene somministrato insieme ad inibitori forti (per es. fluconazolo, fluvoxamina, ticlopidina) o moderati (per es. omeprazolo) del CYP2C19 (fare riferimento al paragrafo 5.2).

Substrati CYP2D6

Clobazam è un debole inibitore del CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose dei farmaci metabolizzati dal CYP2D6 (per es. destrometorfano, pimozide, paroxetina, neivololo).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di clobazam nel primo trimestre di gravidanza. Sono stati segnalati casi singoli di malformazioni fetali che potrebbero essere tuttavia stati influenzati dall'epilessia materna o dall'uso concomitante di altri farmaci antiepilettici.

Come misura precauzionale, clobazam non deve essere usato nel primo trimestre di gravidanza, né nelle donne fertili che non usano contraccettivi, a meno che la condizione clinica della donna richieda il trattamento con clobazam.

Se il prodotto è prescritto ad una donna potenzialmente fertile, deve essere avvertita di contattare il medico riguardo all'interruzione del medicinale se desidera intraprendere una gravidanza o sospetta che possa essere in corso una gravidanza.

Se per motivi medici impellenti, il prodotto viene somministrato ad alte dosi durante le ultime fasi della gravidanza o durante il travaglio, si possono prevedere effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, depressione respiratoria moderata e difficoltà ad alimentarsi (segni e sintomi della cosiddetta "ipotonia neonatale") a causa dell'azione farmacologica del medicinale.

Inoltre, i neonati nati dalle madri che hanno assunto benzodiazepine durante gli ultimi stadi della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono avere un certo rischio di sviluppare sintomi di astinenza nel periodo post-natale.

Allattamento

Poiché le benzodiazepine sono state trovate nel latte materno, queste non devono essere somministrate alle madri che allattano.

Fertilità

Non sono stati osservati effetti sulla fertilità negli animali (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Clobazam compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare e di utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere anche il paragrafo sulle interazioni). Non è consigliabile guidare o usare macchinari che richiedono particolare attenzione o concentrazione fino a quando sia stato verificato che la capacità di svolgere queste attività non sia compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze degli eventi avversi sono classificate come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100, < 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$),

Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none">• aumento di peso
Disturbi psichiatrici	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none">• possono verificarsi reazioni paradosse come irrequietezza, irritabilità, difficoltà a dormire, ansia, delirio, incubi, allucinazioni o tendenze suicide, soprattutto negli anziani e nei bambini. In caso di tali reazioni, il trattamento con clobazam deve essere interrotto.• durante l'uso di benzodiazepine può essere smascherata una depressione pre-esistente .• si può sviluppare tolleranza e/o dipendenza fisica e/o psichica, soprattutto durante l'uso prolungato.• l'interruzione della terapia può portare a fenomeni di astinenza o di rebound (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze e precauzioni). È stato segnalato abuso di benzodiazepine.• può verificarsi amnesia anterograda, soprattutto a livelli di dose più alti. Gli effetti dell'amnesia possono essere associati a comportamento inappropriato.• perdita di libido⁵
Patologie del sistema nervoso	
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none">• confusione• atassia• capogiro<ul style="list-style-type: none">• sedazione, che porta ad affaticamento e sonnolenza^{1,2}• rallentamento della capacità di reazione• cefalea
<i>Raro</i>	<ul style="list-style-type: none">• agitazione³

<i>Molto raro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • compromissione della coscienza, a volte associata a disturbi respiratori, in particolare negli anziani⁴
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • disturbi delle articolazioni, instabilità dell'andatura e altre funzioni motorie⁵ • tremore fine delle dita²
Patologie dell'occhio	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • disturbi visivi (ad es. visione doppia, nistagmo)⁵ •
Patologie vascolari	
<i>Comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • depressione respiratoria, soprattutto se somministrato a dosi elevate. Pertanto, soprattutto in pazienti con funzione respiratoria compromessa pre-esistente (cioè pazienti con asma bronchiale) o con danno cerebrale, si può verificare o peggiorare l'insufficienza respiratoria.
Patologie gastrointestinali	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • bocca secca, stipsi, perdita di appetito, nausea²
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica • reazioni di fotosensibilizzazione della cute • casi isolati di reazioni cutanee come eritema o orticaria.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Raro</i>	<ul style="list-style-type: none"> • debolezza muscolare³
<i>Non nota</i>	spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • tendenza a cadere soprattutto nella popolazione anziana • ipotermia.

1. Soprattutto all'inizio del trattamento e quando vengono usate dosi più alte.
2. Queste possono verificarsi più facilmente all'inizio del trattamento e spesso scompaiono con la continuazione del trattamento o la riduzione della dose.
3. Quando usato come adiuvante nel trattamento dell'epilessia.
4. Dopo uso prolungato, talvolta persiste per qualche tempo.
5. In particolare ad alte dosi o nel trattamento a lungo termine. Queste reazioni sono reversibili.

Come per altre benzodiazepine, durante l'uso prolungato, deve essere valutato il beneficio terapeutico rispetto al rischio di assuefazione e dipendenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio da benzodiazepine si manifesta generalmente per gradi di depressione del sistema nervoso centrale che vanno dalla sonnolenza al coma. Nei casi lievi, i sintomi comprendono sonnolenza, confusione mentale e letargia, in casi più gravi, i sintomi possono comprendere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e molto raramente morte. Come per altre benzodiazepine, il sovradosaggio non dovrebbe presentare un pericolo per la vita a meno che non sia associato ad altri deprimenti del SNC (compreso l'alcol).

Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi medicinale, si raccomanda di prendere in considerazione la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze.

A seguito di sovradosaggio con benzodiazepine per uso orale, deve essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente, o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, deve essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Deve essere prestata attenzione speciale alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza.

L'eliminazione secondaria di clobazam (con la diuresi forzata o l'emodialisi) è inefficace.

Deve essere preso in considerazione l'uso di flumazenil come antagonista delle benzodiazepine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: derivati benzodiazepinici

Codice ATC: N05BA

Clobazam è una 1,5-benzodiazepina e l'attività farmacodinamica è qualitativamente simile a quella di altri composti di questa classe:

- Rilassanti muscolari
- Ansiolitici
- Sedativi
- Ipnotici
- Anticonvulsivi
- Amnesici

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione di Epaclob sospensione orale, clobazam è rapidamente ed

ampiamente assorbito. Il tempo alle concentrazioni plasmatiche di picco (Tmax) è raggiunto in una media (mediana) di 0,67 ore (da 0,667h a 1,667h).

L'assorbimento di clobazam è virtualmente completo dopo somministrazione orale. Circa l'85% si lega alle proteine nell'uomo. È metabolizzato tramite demetilazione e idrossilazione. Viene escreto non modificato e in forma di metaboliti nelle urine (87%) e nelle feci.

Il livello plasmatico di picco di clobazam dopo somministrazione orale di Epaclob sospensione orale 2 mg/ml era maggiore di quello osservato dopo la somministrazione di una compressa di riferimento da 10 mg in uno studio di bioequivalenza a dose singola, randomizzato, in crossover (Cmax medio 267,5 ± 64,5 ng/ml e 220,4 ± 49,9 ng/ml, rispettivamente).

L'assunzione concomitante di alcol può aumentare la biodisponibilità di clobazam del 50%.

Distribuzione

Dopo una dose singola di clobazam 20 mg, è stata osservata una marcata variabilità interindividuale nelle concentrazioni plasmatiche massime (da 222 a 709 ng/ml) dopo 0,25-4 ore. Clobazam è lipofilo e si distribuisce rapidamente nell'organismo. In base ad una analisi di farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione allo steady state era di circa 102 L, ed era concentrazione indipendente nell'intervallo terapeutico. Circa l'80 - 90% di clobazam si lega alle proteine plasmatiche.

Clobazam si accumula circa 2-3 volte allo steady state, mentre il metabolita attivo N-desmetilclobazam (N-CLB) si accumula circa 20 volte in seguito a somministrazione di clobazam due volte al giorno. Le concentrazioni allo steady state sono raggiunte entro circa 2 settimane.

Metabolismo

Clobazam è rapidamente ed ampiamente metabolizzato nel fegato. Il metabolismo di clobazam si verifica principalmente mediante demetilazione epatica a N-desmetilclobazam (N-CLB), mediato da CYP3A4 e per un grado minore da CYP2C19. N-CLB è un metabolita attivo e il principale metabolita circolante trovato nel plasma umano.

N-CLB subisce ulteriore biotrasformazione nel fegato a formare 4-idrossi-N-desmetilclobazam, principalmente mediato da CYP2C19.

Gli scarsi metabolizzatori di CYP2C19 mostrano concentrazioni plasmatiche 5 volte superiori di N-CLB rispetto agli ampi metabolizzatori.

Clobazam è un debole inibitore del CYP2D6. La somministrazione contemporanea con destrometorfano porta ad aumenti del 90% nella AUC e del 59% nei valori di Cmax di destrometorfano. La somministrazione concomitante di 400 mg di chetoconazolo (inibitore di CYP3A4) ha aumentato la AUC di Clobazam del 54% con nessun effetto sulla Cmax.

Eliminazione

In base ad una analisi di farmacocinetica di popolazione, l'emivita di eliminazione plasmatica di clobazam e quella di N-CLB sono state stimate essere 36 e 79 ore rispettivamente.

Clobazam viene eliminato principalmente mediante metabolismo epatico con successiva eliminazione renale. In uno studio di bilanciamento di massa, circa l'80% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine e circa l'11% nelle feci. Meno dell'1% di clobazam non modificato e meno del 10% di N-CLB non modificato sono escreti attraverso i reni.

Popolazioni a rischio

Allattamento

Clobazam attraversa la barriera placentare ed è inoltre ritrovato nel latte materno. Si possono raggiungere concentrazioni farmacologicamente attive sia nel sangue fetale sia nel latte materno.

Anziani

Nei pazienti anziani, vi è una tendenza alla riduzione della clearance dopo somministrazione orale. L'emivita terminale è prolungata e il volume di distribuzione risulta aumentato. Ciò può

portare ad un maggiore accumulo del farmaco dopo somministrazioni multiple, rispetto ai pazienti più giovani. L'età sembra avere un effetto anche sulla clearance e sul profilo di accumulo del metabolita attivo per i pazienti anziani.

Compromissione epatica

Nei pazienti con grave malattia epatica, il volume di distribuzione di clobazam è aumentato e l'emivita terminale risulta prolungata.

Danno renale

Nei pazienti con danno renale, la concentrazione plasmatica di clobazam è ridotta, probabilmente come conseguenza di un alterato assorbimento del farmaco. L'emivita terminale è in gran parte indipendente dalla funzionalità renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità cronica

In studi di tossicità cronica nel ratto a dosi comprese tra 12 e 1000 mg/kg è stata osservata una riduzione dose-dipendente dell'attività spontanea mentre al dosaggio più elevato sono stati rilevate depressione respiratoria e ipotermia. Inizialmente, in cani trattati con dosi giornaliere tra 2,5 e 80 mg/kg si sono verificati sedazione, sonnolenza, atassia e tremore, in modo dose-dipendente. Tali sintomi sono spariti quasi interamente nel corso dello studio. Nella scimmia sono stati osservati effetti dose-dipendenti simili, dopo somministrazioni orali giornaliere comprese tra 2,5 e 20 mg/kg.

Tossicità della riproduzione

In studi di fertilità condotti nel topo a dosi di 200 mg/kg/die e nel ratto a dosi di 85 mg/kg/die non sono stati osservati effetti sulla fertilità e sulla gravidanza. Studi di tossicità riproduttiva effettuati nel topo, ratto e coniglio con dosi giornaliere fino a 100 mg/kg non hanno evidenziato alcun effetto teratogeno.

Genotossicità e cancerogenesi

Clobazam non possiede alcun effetto genotossico o tumorigenico. Gli adenomi cellulari follicolari erano aumentati significativamente nei ratti alle dosi alte di clobazam 100 mg/kg. In contrasto con altre specie (topo, cane, scimmia), clobazam è noto per attivare la ghiandola tiroide nei ratti come altri agenti contenenti benzodiazepine. Non sono stati notati effetti sulla funzione della tiroide umana alle dosi clinicamente rilevanti (20-80 mg).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sorbitolo (E420)
Gomma Xanthan (E415)
Acesulfame potassico (E950)
Aroma di lampone
Sodio propil idrossibenzoato (E217)
Sodio metil idrossibenzoato (E219)
Disodio idrogeno fosfato diidrato (per l'aggiustamento del pH)
Sodio diidrogeno fosfato diidrato (per l'aggiustamento del pH)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

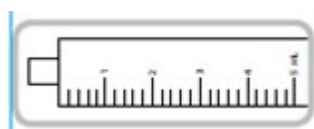
2 anni
28 giorni dopo l'apertura

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato chiusi con tappi di plastica a vite a prova di manomissione e a prova di bambino. Il flacone è confezionato in una scatola di cartone contenente una siringa da 5 ml con un adattatore e un bicchiere dosatore da 30 ml insieme al foglio illustrativo per il paziente per Epaclob 1 mg/ml e 2 mg/ml sospensione orale.



Siringa da 5 ml – ciascun incremento numerato è 1 ml equivalente a 1 mg di Epaclob 1 mg/ml sospensione orale e 2 mg di Epaclob 2 mg/ml sospensione orale. Gli incrementi più piccoli sono di 0,2 ml o 0,2 mg di Epaclob 1 mg/ml sospensione orale e 0,4 mg di Epaclob 2 mg/ml sospensione orale.



Bicchiere dosatore da 30 ml - ciascun incremento numerato è 5 ml – equivalente a 5 mg di Epaclob 1 mg/ml sospensione orale e 10 mg di Epaclob 2 mg/ml sospensione orale.

Confezioni: 100 ml, 150 ml e 250 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicinale può sedimentare durante la conservazione. Agitare bene il flacone prima dell'uso.

La scatola contenente questo medicinale conterrà una siringa dosatrice da 5 ml, un adattatore per la somministrazione e un bicchiere dosatore da 30 ml.

Per la siringa da 5 ml, ciascun incremento numerato è di 1 ml - equivalente a 1 mg di Epaclob 1mg/ml sospensione orale e 2 mg di Epaclob 2 mg/ml sospensione orale.

Per il bicchiere dosatore da 30 ml, ciascun incremento numerato è di 5ml - equivalente a 5 mg di Epaclob 1mg/ml sospensione orale e 2 mg di Epaclob 2 mg/ml sospensione orale.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ETHYPHARM
194, Bureaux de la Colline,
Bâtiment D 92213,
Saint-Cloud Cedex
Francia

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045041011 - "5 Mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 100 Ml
045041023 - "5 Mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 150 Ml
045041035 - "5 Mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 250 Ml
045041047 - "10mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 100 Ml
045041050 - "10mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 150 Ml
045041062 - "10mg/5ml Sospensione Orale" 1 Flacone In Vetro Da 250 Ml

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO