

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 verificano 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 anamnesi di dipendenza da farmaci o alcol (rischio maggiore di sviluppare dipendenza).
- 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 epidermica tossica (TEN), con clobazam sia nei bambini che negli adulti nel periodo post-marketing. La maggior parte dei casi segnalati riguardava l'uso concomitante di altri farmaci, compresi farmaci anti-epilettici associati a reazioni cutanee gravi.

SJS/TEN può essere associata a esito fatale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di SJS/TEN, soprattutto durante le prime 8 settimane di trattamento. Clobazam deve essere immediatamente interrotto qualora vi sia il sospetto di SJS/TEN. 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 (vedere paragrafo 4.8).

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 sé 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.

Uso concomitante di oppioidi e benzodiazepine

L'uso concomitante di clobazam e oppioidi può comportare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di tali rischi, la prescrizione concomitante di benzodiazepine, come clobazam, e oppioidi deve essere riservata a pazienti per cui altri trattamenti alternativi non sono possibili. Se si decide di prescrivere clobazam insieme a oppioidi, si dovrà usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento dovrà essere la più breve possibile (vedere le raccomandazioni generali sulla dose al paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere sottoposti ad attento controllo per segni o sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e i relativi operatori sanitari (ove applicabile) di prestare attenzione a tali sintomi (vedere

paragrafo 4.5).

Uso concomitante di cannabidiolo

L'uso concomitante di clobazam con medicinali contenenti cannabidiolo e prodotti non medicinali può determinare un aumento dell'esposizione all'N-desmetilclobazam, con conseguente aumento dell'incidenza di sonnolenza e sedazione. Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio di clobazam. I prodotti non medicinali contenenti cannabidiolo non devono essere assunti in combinazione con clobazam poiché contengono quantità sconosciute di cannabidiolo e sono di qualità variabile (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

Eccipienti nella formulazione

- Sorbitolo: questo medicinale contiene 25 mg di sorbitolo per ogni ml di sospensione. Si deve tenere conto dell'effetto additivo di prodotti somministrati in concomitanza contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione dietetica di sorbitolo (o fruttosio). Il contenuto di sorbitolo nei medicinali per uso orale può influenzare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale somministrati in concomitanza.
- Sodio metil idrossibenzoato (E219) e sodio propil idrossibenzoato (E217): possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).
- Sodio: questo medicinale contiene 3,33 mg di sodio pr. ml di sospensione orale, equivalente al 10% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.
-
- Glicole propilenico: questo medicinale contiene 4,825 mg di glicole propilenico per ogni ml di sospensione. Se suo figlio ha meno di 5 anni, parli con il medico o il farmacista prima di dargli questo medicinale, in particolare se usa altri medicinali che contengono glicole propilenico o alcool.
- Benzoato: questo medicinale contiene 1,57 mg di benzoato per ogni ml di sospensione orale.

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% (vedere paragrafo 5.2) con conseguente aumento degli effetti del clobazam (ad es. sedazione) (vedere paragrafo 4.5). 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. Si raccomanda il monitoraggio clinico e può essere necessario un aggiustamento della dose.

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.

Oppioidi

L'uso concomitante di benzodiazepine, come clobazam, e oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa di un effetto depressivo aggiuntivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

Rilassanti muscolari

Può essere potenziato l'effetto di miorellassanti, 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, pimozone, paroxetina, nebivololo).

Cannabidiolo

Quando cannabidiolo e clobazam sono co-somministrati, si verificano interazioni farmacocinetiche bidirezionali. Sulla base di uno studio su volontari sani, possono verificarsi livelli elevati (da 3 a 4 volte) di N-desmetilclobazam (un metabolita attivo di clobazam) quando combinato con cannabidiolo, probabilmente mediati dall'inibizione del CYP2C19. L'aumento dei livelli sistemici di questi principi attivi può portare a effetti farmacologici potenziati e ad un aumento delle reazioni avverse al farmaco. L'uso concomitante di cannabidiolo e clobazam aumenta l'incidenza di sonnolenza e sedazione. Si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di clobazam se si manifesta sonnolenza o sedazione quando clobazam è co-somministrato con cannabidiolo.

Il metabolismo del clobazam è ridotto dall'uso concomitante di cimetidina, disulfiram ed estrogeni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ci sono dati limitati sull'uso di clobazam in gravidanza. Tuttavia, numerosi dati raccolti in studi di coorte non hanno dimostrato la comparsa di malformazioni maggiori dopo l'esposizione alle

benzodiazepine nel primo trimestre di gravidanza, benché in alcuni studi caso-controllo siano state segnalate incidenze di labiopalatoschisi.

L'uso di Clobazam non è raccomandato in gravidanza e nelle donne in età fertile che non fanno uso di contraccettivi.

Clobazam attraversa la placenta. Gli studi su animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Le donne in età fertile devono essere informate sui rischi e benefici correlati all'uso di clobazam in gravidanza.

Le donne in età fertile devono essere avvertite di consultare il medico riguardo l'interruzione del medicinale in caso di gravidanza o se desiderano intraprendere una gravidanza. Se il trattamento con clozabam è continuato, deve essere usato alla dose efficace più bassa.

Sono stati segnalati casi di riduzione dei movimenti fetali e della variabilità del ritmo cardiaco fetale dopo la somministrazione di benzodiazepine durante il secondo e/o terzo trimestre di gravidanza.

Se clozabam viene somministrato durante le ultime fasi della gravidanza o durante il parto, si possono prevedere effetti sul neonato quali depressione respiratoria (incluso difficoltà respiratorie e apnea), segni di sedazione, ipotermia, ipotonia e difficoltà ad alimentarsi (cosiddetta "ipotonia neonatale").

Inoltre, i neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine per lunghi periodi durante gli ultimi stadi della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono avere un certo rischio di sviluppare una sindrome da astinenza nel periodo post-natale. Si raccomanda un adeguato monitoraggio del neonato nel periodo post-natale.

Allattamento

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

Fertilità

In uno studio sulla fertilità sui ratti di sesso maschile e femminile, non sono stati osservati effetti sulla fertilità (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>Comune</i>	<ul style="list-style-type: none">• mancanza di appetito

Disturbi psichiatrici	
<i>Comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • irritabilità • aggressività • irrequietezza • depressione (può essere smascherata una depressione pre-esistente) • tolleranza ai farmaci¹ • agitazione
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • comportamento inappropriato • stato confusionale • ansia • delusione • incubi • perdita di libido^{2,3}
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • dipendenza¹ • insonnia iniziale • rabbia • allucinazioni • disturbi psicotici • scarsa qualità del sonno • ideazione suicidaria • l'interruzione della terapia può portare a fenomeni di astinenza o di rebound (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). È stato segnalato abuso di benzodiazepine.
Patologie del sistema nervoso	
<i>Molto comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • sonnolenza
<i>Comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • sedazione • vertigini • disturbi dell'attenzione • lentezza nel parlare/disartria/disturbi della parola^{2,3} • mal di testa • tremori • atassia
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • scarsa capacità emotiva • amnesia (può essere associata a comportamento inappropriato) • disturbi della memoria • amnesia retrograda⁵
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • disturbi cognitivi • stato di coscienza alterato • nistagmo² • disturbi di deambulazione^{2,3}
Patologie dell'occhio	

<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • diplopia^{2,3}
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • depressione respiratoria, insufficienza respiratoria soprattutto in pazienti con funzione respiratoria compromessa pre-esistente (ad esempio pazienti con asma bronchiale o con danno cerebrale) (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).
Patologie gastrointestinali	
<i>Comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • bocca secca • stitichezza • nausea
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • eruzione cutanea
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • reazioni di fotosensibilizzazione • orticaria • sindrome di Stevens-Johnson • necrolisi epidermica tossica (inclusi alcuni casi di esito fatale)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • spasmo muscolare • debolezza muscolare
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
<i>Molto comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • affaticamento⁴
<i>Non nota</i>	<ul style="list-style-type: none"> • reazione lenta agli stimoli • ipotermia
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • aumento di peso^{2,3}
Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali	
<i>Non comune</i>	<ul style="list-style-type: none"> • tendenza a cadere

1. soprattutto nell'uso prolungato (vedere paragrafo 4.4).
2. soprattutto ad alte dosi o in caso di trattamento a lungo termine.
3. è reversibile.
4. soprattutto all'inizio del trattamento e ad alte dosi.
5. a dosi normali, ma soprattutto ad alte dosi.
6. soprattutto nei pazienti anziani può essere associato a disturbi respiratori.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 (T_{max}) 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 $267,5 \pm 64,5$ ng/ml e $220,4 \pm 49,9$ 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.

In un altro studio sulla fertilità in cui clobazam (50, 350 o 750 mg/kg/die) è stato somministrato per via orale a ratti maschi e femmine prima e durante l'accoppiamento, e continuato nelle femmine fino al giorno 6 di gestazione, l'effetto No-Observed-Adverse-Effect (NOAEL) per la fertilità e lo sviluppo fetale precoce nei ratti 750 mg/kg/die ed era associato a una minore esposizione plasmatica (AUC) per il clobazam e il suo principale metabolita attivo, N-desmetilclobazam, rispetto all'uomo alla dose massima raccomandata nell'uomo di 80 mg / die.

Somministrazione orale di clobazam (10, 30 o 75 mg/kg/die) a coniglie gravide durante tutto il l'organogenesi ha provocato una diminuzione del peso fetale e un aumento dell'incidenza di malformazioni fetali (viscerale e scheletrico) a dosi medie e alte, e in un aumento della mortalità embrio-fetale a dosi elevate. L'incidenza delle variazioni fetali è risultata aumentata a tutte le dosi. La dose più alta testata è stata associata a grave tossicità materna (mortalità). Il NOAEL per la tossicità embrio-fetale in conigli (10 mg/kg/die) è stato associato a esposizioni plasmatiche inferiori a clobazam e N-desmetilclobazam rispetto agli esseri umani alla dose umana massima raccomandata di 80 mg/die.

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

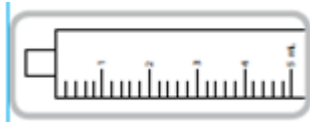
2 anni
28 giorni dopo l'apertura

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

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: febbraio 2017

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Ottobre 2023