

REZUMAT AL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA MEDICAMENTULUI

Clobazam 10 mg comprimate

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 10 mg clobazam.

Excipient(i) cu efect cunoscut: Fiecare comprimat conține 68,80 mg de lactoză (ca lactoză monohidrat) și 18,04 mg de lactoză (ca lactoză anhidră).

Pentru lista completă a excipienților, consultați secțiunea 6.1.

3 FORMĂ FARMACEUTICĂ

Tabletă.

Tablete de formă ovală, de culoare albă până la alb deschis, cu o linie de marcaj funcțională pe una dintre fețe și cu cifrele "1" și "0" gravate în relief pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi împărțit în doze egale.

4 DETALII CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Clobazamul este o 1,5-benzodiazepină indicată numai pentru ameliorarea pe termen scurt (2 - 4 săptămâni) a anxietății severe, invalidante sau care supune persoana la o suferință inacceptabilă, care apare singură sau în asociere cu insomnia sau cu boli psihosomatice, organice sau psihotice pe termen scurt. Utilizarea clobazamului pentru a trata anxietatea "ușoară" pe termen scurt este inadecvată și nepotrivită.

Înainte de tratamentul stărilor de anxietate asociate cu instabilitate emoțională, trebuie mai întâi să se stabilească dacă pacientul suferă de o tulburare depresivă care necesită un tratament adjuvant sau diferit. Într-adevăr, la pacienții cu anxietate asociată cu depresie, clobazamul trebuie utilizat numai în asociere cu un tratament concomitent adecvat. Utilizarea benzodiazepinei (cum ar fi clobazam) singură, poate precipita suicidul la astfel de pacienți.

La pacienții cu boli schizofrenice sau alte boli psihotice, utilizarea benzodiazepinelor este recomandată numai ca adjuvant, adică nu ca tratament primar.

Clobazamul poate fi utilizat ca terapie adjuvantă în epilepsie.

4.2 Posologie și mod de administrare

Posologie

Tratamentul anxietății

Doza anxiolitică obișnuită pentru adulți este de 20 - 30 mg pe zi în doze divizate sau ca doză unică administrată noaptea. Au fost utilizate doze de până la 60 mg pe zi în tratamentul pacienților adulți internați cu anxietate severă.

Trebuie utilizată cea mai mică doză care poate controla simptomele. După ameliorarea simptomelor, doza poate fi redusă.

Nu trebuie utilizat pentru mai mult de 4 săptămâni. Nu se recomandă utilizarea cronică pe termen lung ca anxiolitic. În anumite cazuri, poate fi necesară prelungirea peste perioada maximă de tratament; tratamentul nu trebuie prelungit fără o reevaluare a stării pacientului cu ajutorul unei expertize speciale. Se recomandă insistent evitarea perioadelor prelungite de tratament neîntrerupt, deoarece acestea pot duce la dependență.

Tratamentul trebuie întotdeauna să fie retras treptat. Pacienții care au luat Clobazam timp îndelungat pot necesita o perioadă mai lungă în care se reduc dozele.

Vârstnici:

Dozele de 10 - 20 mg pe zi în anxietate pot fi utilizate la vârstnici, care sunt mai sensibili la efectele agenților psihoactivi. Tratamentul necesită doze inițiale mici și creșteri treptate ale dozei sub observație atentă.

Tratamentul epilepsiei în asociere cu unul sau mai multe alte anticonvulsivante

Adulți:

În epilepsie se recomandă o doză inițială de 20 - 30 mg/zi, crescând în funcție de necesități până la un maxim de 60 mg pe zi.

Pacienți pediatrici cu vârsta de 6 ani și peste:

Atunci când este prescris pentru copii, tratamentul necesită doze inițiale mici și creșteri treptate ale dozei sub observație atentă. Se recomandă ca, în mod normal, tratamentul să fie început cu 5 mg pe zi. O doză de întreținere de 0,3 - 1 mg/kg greutate corporală pe zi este de obicei suficientă.

Deoarece nu există o formulă adecvată vârstei pentru a permite o dozare sigură și precisă, nu se pot face recomandări de dozare pentru copiii cu vârsta sub 6 ani.

Metoda de administrare

Comprimatele pot fi administrate întregi sau zdrobite și amestecate în sos de mere (vezi pct. 5.2). Clobazam comprimate poate fi împărțit în doze egale și se poate administra cu sau fără alimente.

Pacientul trebuie reevaluat după o perioadă care nu depășește 4 săptămâni și, ulterior, în mod regulat, pentru a evalua necesitatea continuării tratamentului. O întrerupere a tratamentului poate fi benefică în cazul în care apare epuizarea medicamentului, reluarea tratamentului la o doză mică. La sfârșitul tratamentului (inclusiv la pacienții care răspund slab), deoarece riscul de apariție a fenomenelor de sevraj/ fenomenelor de revenire este mai mare după întreruperea bruscă a tratamentului, se recomandă scăderea treptată a dozei.

4.3 Contraindicații

Clobazamul nu trebuie utilizat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la benzodiazepine sau la oricare dintre excipienții din Clobazam (vezi pct. 6.1).
- La pacienții cu antecedente de dependență de droguri sau alcool (risc crescut de dezvoltare a dependenței).
- La pacienții cu miastenia gravis (risc de agravare a slăbiciunii musculare).
- La pacienții cu insuficiență respiratorie severă (risc de deteriorare).
- La pacienții cu sindrom de apnee în somn (risc de deteriorare).

- La pacienții cu insuficiență hepatică severă (risc de precipitare a encefalopatiei).
- În timpul primului trimestru de sarcină (pentru utilizarea în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru, vezi secțiunea 4.6).
- La femeile care alăptează.

Benzodiazepinele nu trebuie administrate copiilor fără o evaluare atentă a necesității utilizării lor. Clobazamul nu trebuie utilizat la copiii cu vârste cuprinse între 6 luni și 3 ani, decât în cazuri excepționale pentru tratamentul anticonvulsivant, când există o indicație imperioasă.

4.4 Avertismente și precauții speciale pentru utilizare

Amnezie

Amnezia poate apărea cu benzodiazepine. În caz de pierdere sau de doliu, ajustarea psihologică poate fi inhibată de benzodiazepine.

Slăbiciune musculară

Clobazamul poate provoca slăbiciune musculară. Prin urmare, la pacienții cu slăbiciune musculară preexistentă sau ataxie spinală sau cerebeloasă sau apnee în somn, este necesară o observație specială și poate fi necesară o reducere a dozei. Clobazam este contraindicat la pacienții cu miastenia gravis.

Depresia și tulburările de personalitate

Efectele dezinhibatoare se pot manifesta în diverse moduri. Suicidul poate fi precipitat la pacienții care sunt deprimați și poate fi precipitat comportamentul agresiv față de sine și față de alții. Prin urmare, trebuie folosită prudență extremă în prescrierea benzodiazepinelor la pacienții cu tulburări de personalitate.

Dependența

Utilizarea benzodiazepinelor - inclusiv a clobazamului - poate duce la dezvoltarea dependenței fizice și psihice de aceste produse. Riscul de dependență crește cu doza și durata tratamentului; de asemenea, este mai mare la pacienții cu antecedente de abuz de alcool sau droguri. Prin urmare, durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil (vezi pct. 4.2).

Odată ce s-a dezvoltat dependența fizică, întreruperea bruscă a tratamentului va fi însoțită de simptome de sevraj (sau fenomene de revenire). Fenomenele de revenire se caracterizează prin reapariția, sub o formă îmbunătățită, a simptomelor care au determinat inițial tratamentul cu clobazam. Acestea pot fi însoțite de alte reacții, inclusiv modificări ale dispoziției, anxietate sau tulburări de somn și agitație.

Un sindrom de sevraj poate apărea și la trecerea bruscă de la o benzodiazepină cu durată lungă de acțiune (de exemplu, Clobazam) la una cu durată scurtă de acțiune.

Reacție cutanată gravă

Reacții cutanate grave, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (TEN), au fost raportate cu clobazam atât la copii, cât și la adulți în timpul experienței postcomercializare. O majoritate a cazurilor raportate au implicat utilizarea concomitentă a altor medicamente, inclusiv medicamente antiepileptice care sunt asociate cu reacții cutanate grave.

SJS/TEN ar putea fi asociat cu un rezultat fatal. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de SJS/TEN, în special în timpul primelor 8 săptămâni de tratament. Clobazam trebuie întrerupt imediat atunci când se suspectează SJS/TEN. Dacă semnele sau simptomele sugerează SJS/TEN, utilizarea acestui medicament nu trebuie reluată și trebuie luată în considerare o terapie alternativă (vezi pct. 4.8).

Depresie respiratorie

Funcția respiratorie trebuie monitorizată la pacienții cu insuficiență respiratorie cronică sau acută severă și poate fi necesară o reducere a dozei de clobazam.

Clobazamul este contraindicat la pacienții cu insuficiență respiratorie severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență a funcției renale sau hepatice, receptivitatea la clobazam și susceptibilitatea la efecte adverse sunt crescute și poate fi necesară reducerea dozei. În tratamentul de lungă durată, funcția renală și hepatică trebuie verificate periodic.

Pacienți vârstnici

La vârstnici, datorită sensibilității crescute la reacții adverse cum ar fi somnolență, amețeli, slăbiciune musculară, există un risc crescut de cădere care poate duce la leziuni grave. Se recomandă o reducere a dozei

Toleranța în epilepsie

În tratamentul epilepsiei cu benzodiazepine - inclusiv clobazam - trebuie luată în considerare posibilitatea unei scăderi a eficacității anticonvulsivante (dezvoltarea toleranței) în cursul tratamentului.

Metabolizatori slabi CYP2C19

La pacienții care sunt metabolizatori slabi ai CYP2C19, este de așteptat ca nivelurile metabolitului activ N- desmetilclobazam să fie crescute comparativ cu metabolizatorii extensivi. Deoarece acest lucru poate duce la creșterea efectelor secundare, poate fi necesară ajustarea dozei de clobazam (de exemplu, doză inițială mică cu titrare atentă a dozei (vezi pct. 5.2).

Alcool

Se recomandă ca pacienții să se abțină de la consumul de alcool în timpul tratamentului cu clobazam (risc crescut de sedare și alte efecte adverse) (vezi pct. 4.5).

Utilizarea concomitentă de opioide și benzodiazepine

Utilizarea concomitentă de opioide și benzodiazepine, inclusiv clobazam, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, rezervați prescrierea concomitentă de opioide și benzodiazepine pentru utilizarea la pacienții pentru care opțiunile alternative de tratament sunt inadecvate.

Dacă se ia decizia de a prescrie clobazam concomitent cu opioide, prescrieți cele mai mici doze eficiente și durate minime de utilizare concomitentă și urmăriți îndeaproape pacienții pentru a depista semne și simptome de depresie respiratorie și sedare (vezi pct. 4.5).

Clobazam comprimate conține lactoză

Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau

malabsorbție de glucoză/galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Alcool

Consumul concomitent de alcool poate crește biodisponibilitatea clobazamului cu 50% (vezi pct. 5.2) și, prin urmare, crește efectele clobazamului, de exemplu sedarea (vezi pct. 4.5).

Medicamente depresoare ale sistemului nervos central

În special atunci când clobazamul este administrat în doze mai mari, poate apărea o intensificare a efectului depresiv central în cazul utilizării concomitente cu antipsihotice, hipnotice, anxiolitice/sedative, agenți antidepressivi, analgezice narcotice, medicamente anticonvulsivante, anestezice și antihistaminice sedative. De asemenea, este necesară o precauție deosebită necesare atunci când clobazamul este administrat în caz de intoxicație cu astfel de substanțe sau cu litiu.

Opioide

Utilizarea concomitentă a benzodiazepinelor, inclusiv a clobazamului, și a opioidelor crește riscul de sedare, depresie respiratorie, comă și deces datorită efectului aditiv de deprimare a SNC. Limitați doza și durata utilizării concomitente de benzodiazepine și opioide (vezi pct. 4.4).

Anticonvulsivante

Adăugarea de clobazam la medicația anticonvulsivantă stabilită (de exemplu, fenitoină, acid valproic) poate determina o modificare a nivelurilor plasmatice ale acestor medicamente. Dacă se utilizează ca adjuvant în epilepsie, doza de clobazam trebuie determinată prin monitorizarea EEG și verificarea nivelurilor plasmatice ale celorlalte medicamente.

Fenitoina și carbamazepina pot determina o creștere a conversiei metabolice a clobazamului la metabolitul activ N-desmetil clobazam.

Stiripentolul crește nivelurile plasmatice de clobazam și metabolitul său activ N-desmetilclobazam, prin inhibarea CYP3A și CYP2C19. Se recomandă monitorizarea nivelurilor sanguine ale clobazamului și metabolitului activ, înainte de inițierea tratamentului cu stiripentol și apoi după atingerea unei noi concentrații la starea de echilibru, adică după aproximativ 2 săptămâni. Se recomandă monitorizarea clinică și poate fi necesară ajustarea dozei.

Analgezice narcotice

Dacă clobazamul este utilizat concomitent cu analgezice narcotice, euforia posibilă poate fi sporită; acest lucru poate duce la creșterea dependenței psihologice.

Relaxante musculare

Efectele relaxantelor musculare, ale analgezicelor și ale protoxidului de azot pot fi potențate.

Inhibitori CYP 2C19

Inhibitorii puternici și moderați ai CYP2C19 pot duce la creșterea expunerii la N-desmetilclobazam (N-CLB), metabolitul activ al clobazamului. Poate fi necesară ajustarea dozei de clobazam atunci când este coadministrat cu inhibitori puternici (de exemplu fluconazol, fluvoxamină, ticlopidină) sau moderați (de exemplu omeprazol) ai CYP2C19 (vezi pct. 5.2).

Substraturile CYP 2D6

Clobazamul este un inhibitor slab al CYP2D6. Poate fi necesară ajustarea dozei de medicamente metabolizate de CYP2D6 (de exemplu dextrometorfan, pimizidă, paroxetină, nebivolol).

4.6 Fertilitate, sarcină și alăptare

Sarcina

Există o cantitate limitată de date privind utilizarea clobazamului la femeile gravide. Cu toate acestea, o cantitate mare de date colectate din studii de cohortă nu a demonstrat dovezi ale apariției malformațiilor majore în urma expunerii la benzodiazepine în timpul primului trimestru de sarcină, deși în studiile caz-control s-a observat o incidență a despicăturilor de buză și palat.

Clobazamul nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Clobazam traversează placenta. Studiile pe animale au demonstrat toxicitate pentru reproducere (vezi pct. 5.3).

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie informate cu privire la riscurile și beneficiile utilizării clobazamului în timpul sarcinii.

Femeile cu potențial fertil trebuie informate să contacteze medicul cu privire la întreruperea administrării produsului dacă sunt însărcinate sau intenționează să rămână însărcinate. Dacă tratamentul cu clobazam urmează să fie continuat, utilizați clobazam la cea mai mică doză eficace.

Au fost descrise cazuri de reducere a mișcării fetale și a variabilității ritmului cardiac fetal după administrarea de benzodiazepine în timpul celui de-al doilea și/sau al treilea trimestru de sarcină.

Dacă se administrează clobazam în faza târzie a sarcinii sau în timpul nașterii, sunt de așteptat efecte asupra nou-născutului, cum ar fi depresie respiratorie (inclusiv detresă respiratorie și apnee), semne de sedare, hipotermie, hipotonie și dificultăți de hrănire la nou-născut (așa-numitul "sindrom al sugarului floppy").

În plus, sugarii născuți de mame care au luat benzodiazepine pe perioade mai lungi în ultimele etape ale sarcinii pot dezvolta dependență fizică și pot fi expuși riscului de a dezvolta un sindrom de sevraj în perioada postnatală. Se recomandă monitorizarea adecvată a nou-născutului în perioada postnatală.

Alăptarea

Deoarece benzodiazepinele se găsesc în laptele matern, benzodiazepinele nu trebuie administrate mamelor care alăptează.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea. Într-un studiu de fertilitate la șobolani masculi și femele nu s-a observat niciun efect asupra fertilității (a se vedea secțiunea 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a utiliza utilaje

Sedarea, amnezia, afectarea concentrării și afectarea funcției musculare pot afecta negativ capacitatea de a conduce vehicule sau de a utiliza utilaje. În cazul în care durata somnului este

insuficientă, probabilitatea de afectare a vigilenței poate fi crescută (vezi pct. 4.5).

Acest medicament poate afecta funcția cognitivă și poate afecta capacitatea unui pacient de a conduce în siguranță. Această clasă de medicamente face parte din lista medicamentelor incluse în reglementările de la 5a din Road Traffic Act 1988. Atunci când se prescrie acest medicament, pacienților trebuie să li se spună:

- Este posibil ca medicamentul să vă afecteze capacitatea de a conduce.
- Nu conduceți până când nu știți cum vă afectează medicamentul.
- Conducerea sub influența acestui medicament constituie o infracțiune.
- Cu toate acestea, nu veți comite o infracțiune (denumită "apărare legală") dacă:

-Medicamentul a fost prescris pentru a trata o problemă medicală sau dentară și

L-ați luat în conformitate cu instrucțiunile date de prescriptor și cu informațiile furnizate împreună cu medicamentul și

-Nu vă afecta capacitatea de a conduce în siguranță.

4.8 Efecte nedorite

Atunci când este cazul, se utilizează următoarea clasificare a frecvenței CIOMS: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $\leq 1/10$); neobișnuite ($\geq 1/1\ 000$ până la $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ până la $\leq 1/1\ 000$); foarte rare ($\leq 1/10\ 000$); necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile).

Sistem MedDRA clasa organului	Frecvența	Efecte nedorite
Tulburări ale metabolismului și ale nutriției	Comun	scăderea apetitului
Tulburări psihiatrice	Comun	iritabilitate, agresivitate, neliniște, depresie (depresia preexistentă poate fi demascată), toleranță la medicament (în special în timpul utilizării prelungite) (vezi secțiunea 4.4), agitație
	Neobișnuit	comportament anormal, stare confuzională, anxietate, iluzie, coșmar, pierderea libidoului (în special cu doze mari sau în tratamentul pe termen lung și este reversibil)

	Nu se cunoaște	dependență (în special în timpul utilizării prelungite) (vezi pct. 4.4), insomnie inițială, furie, halucinații, tulburări psihotice, calitate slabă a somnului, ideeație suicidară.
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	somnolență, în special la începutul tratamentului și atunci când se utilizează doze mai mari
	Comun	sedare, amețeli, tulburări de atenție, vorbire lentă/disartrie/ tulburări de vorbire (în special la doze mari sau în tratamentul pe termen lung și este reversibilă), cefalee, tremor, ataxie
	Neobișnuit	sărăcie emoțională, amnezie (poate fi asociată cu comportament anormal), tulburări de memorie, amnezie anterogradă (în intervalul dozelor normale, dar mai ales la doze mai mari)
	Nu se cunoaște	tulburări cognitive, alterarea stării de conștientă (în special la pacienții vârstnici, poate fi asociată cu tulburări respiratorii), nistagmus (în special la doze mari sau în tratamentul de lungă durată), tulburări de mers (în special la doze mari sau în tratamentul de lungă durată și este reversibil).
Tulburări oculare	Neobișnuit:	diplopie (în special la doze mari sau în tratamentul pe termen lung și este reversibilă)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Nu se cunoaște	depresie respiratorie, insuficiență respiratorie, în special la pacienții cu funcție respiratorie preexistentă compromisă, de exemplu la pacienții cu astm bronșic sau leziuni cerebrale) (vezi secțiunile 4.3 și 4.4)
Tulburări gastrointestinale	Comun	gură uscată, greață, constipație

Tulburări ale pielii și ale țesutului subcutanat	Neobișnuit	erupție cutanată
	Nu se cunoaște	reacție de fotosensibilitate, urticarie, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (inclusiv unele cazuri cu rezultat fatal)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Nu se cunoaște	spasme musculare, slăbiciune musculară
Tulburări generale și condiții ale locului de administrare	Foarte frecvente	oboseală, în special la începutul tratamentului și atunci când se utilizează doze mai mari
	Neobișnuit	creșterea greutateii (în special cu doze mari sau în tratamentul pe termen lung și este reversibilă)
	Nu se cunoaște	răspuns lent la stimuli, hipotermie
Leziuni, otrăviri și complicații procedurale	Neobișnuit	Toamna

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului de carduri galbene, pe site-ul web: www.mhra.gov.uk/yellowcard sau să caute MHRA Yellow Card în Google Play sau Apple App Store.

4.9 Supradozaj

Supradozajul de benzodiazepine se manifestă de obicei prin grade de depresie a sistemului nervos central care variază de la somnolență la comă. În cazurile ușoare, simptomele includ somnolență, confuzie mentală și letargie, în cazurile mai grave, simptomele pot include ataxie, hipotonie, hipotensiune arterială, depresie respiratorie, rareori comă și foarte rar deces. Ca și în cazul altor benzodiazepine, supradozajul nu ar trebui să reprezinte o amenințare pentru viață decât dacă este combinat cu alte deprimante ale SNC (inclusiv alcool).

În gestionarea supradozajului, se recomandă luarea în considerare a posibilei implicări a mai multor agenți.

În urma supradozajului cu benzodiazepine orale, trebuie provocată vărsăturile (în decurs de o oră) dacă pacientul este conștient, sau trebuie efectuată o spălare gastrică cu căile respiratorii protejate dacă pacientul este inconștient. Dacă nu există niciun avantaj în golirea stomacului, trebuie administrat cărbune activat pentru a reduce absorbția. Trebuie acordată o atenție deosebită funcțiilor respiratorii și cardiovasculare în cadrul îngrijirii intensive.

Eliminarea secundară a clobazamului (prin diureză forțată sau hemodializă) este inefficientă.

Trebuie luată în considerare utilizarea flumazenilului ca antagonist al benzodiazepinelor.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anxiolitice, derivați ai benzodiazepinelor, cod ATC: N05BA09.

Clobazamul este o 1,5-benzodiazepină. În doze unice de până la 20 mg sau în doze divizate de până la 30 mg, clobazamul nu afectează funcția psihomotorie, performanța abilă, memoria sau funcțiile mentale superioare.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, clobazamul este absorbit rapid și extensiv. Timpul până la concentrațiile plasmatice maxime (T_{max}) este atins între 0,5 - 4,0 ore.

Administrarea comprimatelor de clobazam cu alimente sau zdrobite în piure de mere încetinește viteza de absorbție cu aproximativ 1 oră, dar nu afectează gradul general de absorbție. Clobazam poate fi administrat fără a ține cont de mese.

Consumul concomitent de alcool poate crește biodisponibilitatea clobazamului cu 50%.

Distribuție

După o doză unică de 20 mg clobazam, s-a observat o variabilitate interindividuală marcată în concentrațiile plasmatice maxime (222 - 709 ng/ml) după 0,25 - 4 ore. Clobazamul este lipofil și se distribuie rapid în organism. Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, volumul aparent de distribuție la starea de echilibru a fost de aproximativ 102 L și este independent de concentrație pe intervalul terapeutic. Aproximativ 80 - 90% din clobazam este legat de proteinele plasmatice.

Clobazamul se acumulează de aproximativ 2 - 3 ori până la starea de echilibru, în timp ce metabolitul activ N-desmetilclobazam (N-CLB) se acumulează de aproximativ 20 de ori după administrarea clobazamului de două ori pe zi. Concentrațiile în stare stabilă sunt atinse în aproximativ 2 săptămâni.

Metabolism

Clobazamul este metabolizat rapid și extensiv în ficat. Metabolizarea clobazamului are loc în principal prin demetilare hepatică la N-desmetilclobazam (N-CLB), mediată de CYP3A4 și într-o mai mică măsură de CYP2C19. N-CLB este un metabolit activ și principalul metabolit circulant găsit în plasma umană.

N-CLB suferă o biotransformare ulterioară în ficat pentru a forma 4-hidroxi-N desmetilclobazam, mediată în principal de CYP2C19.

Metabolizatorii slabi ai CYP2C19 prezintă o concentrație plasmatică de 5 ori mai mare a N-CLB comparativ cu metabolizatorii extensivi.

Clobazamul este un inhibitor slab al CYP2D6. Administrarea concomitentă cu dextrometorfan a condus la creșteri de 90% în ASC și 59% în valorile C_{max} pentru dextrometorfan.

Administrarea concomitentă a 400 mg ketoconazol (inhibitor CYP3A4) a crescut ASC

Clobazam cu 54% fără efect asupra C_{max} . Aceste modificări nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic.

Eliminarea

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, timpii de înjumătățire plasmatică ai clobazamului și N-CLB au fost estimați la 36 de ore și, respectiv, 79 de ore.

Clobazamul este eliminat în principal prin metabolismul hepatic cu eliminare renală ulterioară. Într-un studiu de bilanț masic, aproximativ 80% din doza administrată a fost recuperată în urină și aproximativ 11% în fecale. Mai puțin de 1% din clobazam neschimbat și mai puțin de 10% din N-CLB neschimbat sunt excretate prin rinichi.

5.3 Date preclinice privind siguranța

Teratogenitate

Administrarea orală de clobazam la șobolani și iepuri gestanți pe întreaga perioadă de organogeneză a dus la creșterea mortalității embrio-fetale și la creșterea incidenței variațiilor scheletice fetale. La iepuri, clobazam a scăzut, de asemenea, greutatea corporală fetală și a crescut incidența malformațiilor fetale (viscerale și scheletice). În plus, administrarea orală de clobazam la șobolani pe parcursul sarcinii și alăptării a dus la scăderea supraviețuirii puilor și la modificări ale comportamentului puilor (activitate locomotorie).

Efectele embrio-fetale observate au fost asociate cu expuneri plasmatice pentru clobazam și metabolitul său activ principal N-desmetilclobazam mai mici decât cele la om la doza maximă recomandată.

Deprecierea fertilității

Un studiu la șobolani în care clobazam a fost administrat pe cale orală la șobolani masculi și femele înainte și în timpul împerecherii și a continuat la femele până în ziua a 6-a de gestație nu a avut niciun efect asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii. Studiul a fost limitat deoarece doza cea mai mare a fost asociată cu expuneri plasmatice pentru clobazam și N-desmetilclobazam mai mici decât cele la om la doza maximă recomandată.

6 SPECIFICAȚII FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat Lactoză

anhidră Amidon de porumb

pregelatinizat

Amidon de porumb

Siliciu coloidal anhidru Talc

Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu se aplică

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Nu depozitați la temperaturi mai mari de 25°C.

6.5 Natura și conținutul recipientului

Tabletele de Clobazam sunt disponibile în blistere OPA/Alu/PVC-Alu.

Dimensiuni pachet:

10, 20, 28, 30, 50 și 300 de comprimate.

Nu toate mărimile de ambalaj pot fi

comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7 TITULARUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Brown & Burk UK Ltd 5

Marryat Close Hounslow

West Middlesex TW4

5DQ United Kingdom

- 8** **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ**
PL 25298/0241
- 9** **DATA PRIMEI AUTORIZAȚII/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**
21/04/2021
- 10** **DATA REVIZUIRII TEXTULUI**
21/04/2021