

Karidium®

Clobazam 10 mg

Clobazam 20 mg



Comprimidos - Vía oral

INDUSTRIA ARGENTINA

Venta bajo receta archivada PSI (Lista IV)

Composición:

Cada comprimido de 10 mg contiene: Clobazam 10 mg. Excipientes: almidón de maíz, estearato de magnesio, lactosa, sílice coloidal anhidra, talco.

Cada comprimido de 20 mg contiene: Clobazam 20 mg. Excipientes: almidón de maíz, estearato de magnesio, lactosa, sílice coloidal anhidra, talco.

Este medicamento es Libre de Gluten.

NO UTILIZAR SI LA LAMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

Acción Terapéutica:

Benzodiazepina. Ansiolítico. Anticonvulsivante.

Código ATC: N05BA09

Indicaciones:

Karidium® está indicado para el tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad (según DSM IV).

También está indicado como tratamiento coadyuvante de la epilepsia, especialmente en formas parciales, con o sin generalización secundaria, que no responden al tratamiento convencional.

Características Farmacológicas / Propiedades:

Farmacodinamia

Clobazam es un ansiolítico y anticonvulsivante perteneciente a la clase de los benzodiazepinas. Los benzodiazepinas actúan potenciando la acción inhibitoria mediada por el neurotransmisor GABA (ácido gamma-amino butírico), que posee una acción natural hipnótica y tranquilizante en el organismo.

Los benzodiazepinas muestran gran afinidad por el complejo de receptores del GABA en el SNC potenciando la función de los citados receptores.

Farmacocinética

Después de la administración oral, Clobazam es absorbido rápida y extensamente.

El tiempo para alcanzar el pico de concentración plasmática (T_{max}) varía entre 0,5-4 hrs. La administración de comprimidos de Clobazam con comida o molidos junto a puré de manzana disminuye la velocidad de absorción en aproximadamente 1 hora, pero no afecta el nivel de absorción. Clobazam puede administrarse con o sin comida.

La ingesta concomitante de alcohol puede incrementar el 50% la biodisponibilidad de Clobazam. Luego de una dosis única de 20 mg de Clobazam, se observó (entre 0,25 y hasta 4 hs.) una marcada variabilidad (entre individuos) de la concentración plasmática máxima (222 a 709 ng/ml). Clobazam es lipofílico y se distribuye rápidamente a través del cuerpo. En base al análisis farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución en el estado estacionario fue aproximadamente 102 litros, y su concentración independiente sobre el rango terapéutico. Aproximadamente 80%-90% de Clobazam está ligado a proteínas plasmáticas. Clobazam se acumula aproximadamente 2-3 veces en el estado estacionario mientras que el metabolito activo N-desmetilclobazam (N-CLB) se acumula aproximadamente 20 veces cuando se administra 2 veces al día. Las concentraciones en estado estacionario son 10 veces dentro de los 2 primeros aproximadamente.

La vida media de eliminación sérica es aproximadamente 20 hs (con marcada variabilidad entre individuos).

Clobazam se metaboliza rápida y extensivamente en el hígado. El metabolismo de Clobazam ocurre principalmente por desmetilación hepática a N-desmetilclobazam (N-CLB), mediante el CYP3A4 y en menor grado por el CYP2C19. N-CLB es un metabolito activo y el principal metabolito circulante encontrado en plasma humano.

N-CLB prosigue su biotransformación en el hígado a la forma 4-hidroxi-N-desmetilclobazam principalmente por el CYP2C19. Los metabolizadores lentos del CYP2C19 exhiben una concentración plasmática de N-CLB 5 veces mayor que los metabolizadores rápidos.

Clobazam es un inhibidor débil del CYP2D6. La co-administración con dextrometorfano lleva a incrementos del 90% en el AUC y 58% en la C_{max} de los valores de dextrometorfano. En base al análisis farmacocinético poblacional, la vida media de eliminación plasmática de Clobazam y N-CLB fueron estimadas en 36 y 79 horas respectivamente. Clobazam es eliminado de la sangre principalmente por metabolismo hepático con la subsiguiente eliminación renal. En un estudio de balance de masa, aproximadamente el 80% de la dosis administrada fue recuperado en orina y alrededor del 11% en heces. Menos del 1% de Clobazam sin cambios y menos del 10% del N-CLB sin cambios son excretados a través de los riñones.

Clobazam cruza la barrera placentaria y pasa a la leche materna. Tanto en la sangre del feto como en la leche materna pueden alcanzarse concentraciones elevadas.

En los ancianos hay una tendencia a la reducción del clearance seguido a la administración oral, la vida media terminal se prolonga y aumenta el volumen de distribución. Esto puede llevar a una mayor acumulación de la droga cuando se administran dosis múltiples que en el

caso de personas más jóvenes. El efecto de la edad sobre el clearance y el perfil acumulativo de Clobazam parece también aplicable a su metabolito activo.

En pacientes con enfermedad hepática severa, el volumen de distribución está aumentado y la vida media terminal prolongada.

En pacientes con deterioro renal, las concentraciones plasmáticas de Clobazam están reducidas, posiblemente debido a la deficiente absorción de la droga; la vida media terminal es completamente independiente de la función renal.

Posología / Dosificación:

La dosificación y la duración del tratamiento deben ajustarse a la indicación, la severidad de la condición y la respuesta clínica individual. Debe tenerse en cuenta la posible interferencia en el efecto y el tiempo de reacción. El principio fundamental es mantener la dosis tan baja como sea posible.

Los pacientes con deterioro de la función hepática o renal tienen respuesta incrementada a Karidium® y susceptibilidad más alta a sus efectos adversos. Por lo tanto, las dosis iniciales deben ser bajas e incrementadas gradualmente con cuidadoso seguimiento.

A. Tratamiento de estados de ansiedad

La dosis inicial para adultos es usualmente de 20 mg diarios. Si es necesario, la dosis puede aumentarse. Generalmente no debe excederse una dosis diaria total de 30 mg.

Los ancianos tienen respuesta aumentada a Karidium® y susceptibilidad más alta a sus efectos adversos. Por lo tanto, las dosis iniciales deben ser bajas e incrementadas gradualmente con cuidadoso seguimiento (ver Precauciones). Frecuentemente son suficientes los siguientes dosis diarias de mantenimiento (rangos: 10-15 mg).

Ajuste secundario de la dosis: una vez que los síntomas mejoran, la dosis debe ser reducida. **Tiempo entre dosis:** si la dosis diaria va a dividirse a lo largo del día, se recomienda que la porción mayor sea ingerida durante la noche.

Duración del tratamiento: debe ser tan corto como sea posible. Debe realizarse una evaluación del paciente después de un período que no exceda los 4 semanas y luego regularmente para decidir si se continúa el tratamiento, especialmente si los síntomas han desaparecido. Habitualmente la duración total del tratamiento (incluyendo el tiempo de discontinuación) no debe exceder de 8 a 12 semanas. Sin embargo, en ciertos casos, puede ser necesario la extensión del tratamiento basada en la reevaluación explícita de la condición del paciente. Se recomienda enfáticamente evitar períodos prolongados de tratamiento inintermitente, ya que pueden conducir a dependencia física.

Discontinuación del tratamiento: después del tratamiento prolongado –para evitar que ocurran síntomas de abstinencia (ver Precauciones y Advertencias)– se recomienda enfáticamente que Karidium® no se retire repentinamente sino que la dosis sea reducida bajo supervisión médica.

B. Tratamiento de epilepsia en combinación con uno o más anticonvulsivos.

Adultos: la dosis inicial debe ser 3, 5-15 mg diarios y, si es necesario, aumentada gradualmente hasta una dosis diaria máxima de alrededor de 80 mg. La dosis de hasta 30 mg puede tomarse como dosis única al anochecer.

Población pediátrica: la dosis inicial en niños es normalmente 5 mg diarios. Una dosis diaria de mantenimiento de 0,3-1 mg/Kg de peso corporal es usualmente suficiente. Los niños pueden tener presente una mayor susceptibilidad a los efectos adversos y requieren incremento gradual de la dosis bajo cuidadosa observación (ver Contrindicaciones).

No se puede realizar ninguna recomendación acerca de la dosis en niños menores de 6 años debido a que no hay disponible ninguna formulación adecuada a la edad que permita una dosificación segura y exacta.

Ancianos: puede presentarse una mayor susceptibilidad a los efectos adversos en ancianos y requiere dosis iniciales bajas e incremento gradual de la dosis bajo cuidadosa observación (ver Precauciones).

Duración del tratamiento: se debe realizar una reevaluación en un período que no exceda las 4 semanas y posteriormente en forma regular para determinar si continuar el tratamiento.

Discontinuación del tratamiento: al final del tratamiento –para incluir los casos en que la respuesta fue pobre– se recomienda enfáticamente no retirar Karidium® repentinamente, sino que la dosis sea reducida gradualmente para evitar la susceptibilidad incrementada a ataques y la presentación de otros síntomas de abstinencia.

Forma de Administración:

Los comprimidos pueden administrarse enteros o triturados, con o sin comida y con una cantidad suficiente de líquido (aproximadamente medio vaso). Los comprimidos de 10 mg pueden dividirse en 2 mitades (iguales de 5 mg cada una). Si la dosificación está repartida a lo largo del día, la dosis más alta debe tomarse al anochecer.

Contraindicaciones:

Karidium® no debe administrarse a pacientes con: hipersensibilidad a Clobazam o a cualquiera de los excipientes (ver Composición), antecedentes de adicción a drogas o a alcohol (estaría aumentado el riesgo de desarrollar dependencia); miastenia gravis (riesgo de empeoramiento de la debilidad muscular); insuficiencia respiratoria severa (riesgo de empeoramiento); síndrome de apnea durante el sueño (riesgo de empeoramiento); deterioro severo de la función hepática (riesgo de precipitar encefalopatía); durante el primer trimestre de embarazo (para su uso durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, ver Precauciones y Advertencias: Embarazo y Lactancia); durante el período de lactancia (ver Precauciones y Advertencias: Embarazo y Lactancia). Los benzodiazepinas deben ser usadas en niños después de evaluar cuidadosamente la necesidad de su uso. No debe usarse Karidium® en niños entre los 6 meses y los tres años de edad excepto –en presencia de situaciones apremiantes– como terapia adjunta para el tratamiento de la epilepsia.

Advertencias:

Alcohol: los pacientes no deben ingerir alcohol durante el tratamiento con Karidium®, porque se aumenta el riesgo de sedación y otros efectos adversos.

Riesgo del uso concomitante de opioides y benzodiazepinas: el uso concomitante de opioides y benzodiazepinas, incluyendo Clobazam puede resultar en sedación, depresión respiratoria central, coma y muerte. Debido a estos riesgos reserve la prescripción

comocitante de opioides y benzodiazepinas para aquellos pacientes en los que es adecuada una opción de tratamiento alternativo.

Si se toma la decisión de prescribir Clobazam concomitantemente con opioides, prescribir los dosis mínimos efectivos y duraciones mínimas de uso concomitante y realizar un seguimiento cercano a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación (ver Interacciones medicamentosas y otras interacciones).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas: los benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como: intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Annesia: puede presentarse amnesia atropargada así si las benzodiazepinas son usadas en el rango normal de dosis. Pero si este efecto aparece, es especialmente a nivel de dosis altos.

Dependencia: los benzodiazepinas –incluyendo Karidium®– pueden llevar a dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Sin embargo, este riesgo está presente aún con la toma diaria de Karidium® durante períodos de solamente unas semanas y comprende no solo un posible abuso con dosis especialmente altas sino también al rango de dosis terapéuticas. El riesgo de dependencia está aumentado en pacientes con antecedentes de drogadicción o alcoholismo. Durante el uso prolongado debe evaluarse el beneficio terapéutico versus el riesgo de dependencia (ver también Información para el paciente).

Al retirar las benzodiazepinas, especialmente si se hace en forma abrupta, puede presentarse: –fenómeno de rebote. se caracteriza por la recurrencia, en forma agravada, de los síntomas que originalmente conduxeron al tratamiento con Karidium® (por ejemplo ansiedad, convulsiones). Esto puede estar acompañado de otras reacciones (cambios de humor, disturbios en el sueño, ansiedad e inquietud). –síndrome de abstinencia: una vez que se ha desarrollado dependencia física, la finalización abrupta del tratamiento con Karidium® conducirá a los síntomas de retiro. Estos pueden ser: dolores de cabeza, disturbios en el sueño, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión y excitabilidad, desconexión con la realidad, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (por ejemplo delirio por suspensión del tratamiento), entumecimiento y hormigueo en las extremidades, dolor muscular, temblor, sudor, náuseas, vómitos, hiperacusia, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico así como también convulsiones epilépticas. También puede presentarse síndrome de abstinencia cuando se cambia abruptamente de una benzodiazepina de larga duración de acción (por ej.: Karidium®) a una con corta duración de la acción.

En pacientes con historial de dependencia a drogas o alcohol, puede haber un riesgo aumentado de desarrollar dependencia física y psicológica a Clobazam.

En pacientes con depresión o ansiedad asociada a depresión, Karidium® debe ser utilizado únicamente en conjunto con un adecuado tratamiento concomitante. El uso de benzodiazepinas (como Karidium®) como monoterapia puede precipitar el suicidio en estos pacientes. Antes del tratamiento de estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero debe determinarse si aquellos pacientes sufren un trastorno depresivo que requiera terapia concomitante u otro tipo de tratamiento.

En pacientes con esquizofrenia u otras enfermedades psicóticas, el uso de benzodiazepinas está únicamente recomendado con terapia asociada y no como tratamiento primario.

Embarazo: existe una cantidad limitada de datos sobre el uso de Clobazam en mujeres embarazadas; No se recomienda el uso de Clobazam durante el primer trimestre del embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo seguro. Clobazam debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial al feto.

Este medicamento contiene Lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones: Reacciones dermatológicas serias, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), han sido reportados con el uso de Clobazam tanto en niños como en adultos durante la experiencia post-marketing. La mayoría de los casos reportados involucró el uso concomitante de otras drogas, incluyendo antiépilepticos, los cuales están asociados a reacciones dermatológicas serias. SSJ/NET podrían estar asociados a deslentece fetal. Los pacientes deben ser estrictamente monitoreados por signos y síntomas de SSJ/NET, especialmente durante las ocho primeras semanas del tratamiento. Clobazam debe ser inmediatamente discontinuado cuando se sospeche SSJ/NET. Si los signos y síntomas sugieren SSJ/NET, el uso de esta droga no debe reanudarse y debe considerarse alguna otra terapia alternativa.

Depresión respiratoria: Karidium® puede causar depresión respiratoria, especialmente si se toma en dosis altas. Por lo tanto, en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda o crónica, debe monitorearse la función respiratoria y puede ser necesaria reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria severa (ver Contraindicaciones).

Debilidad muscular: Karidium® puede causar debilidad muscular. Por lo tanto, en pacientes con debilidad muscular preexistente, o con falta de firmeza en los movimientos o al caminar debido a enfermedades de la médula espinal y del cerebelo (ataxia espinal o cerebelosa) se requiere observación especial y puede ser necesario reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.

Insuficiencia renal y hepática: los pacientes con deterioro de la función hepática o renal tienen aumentado la respuesta a Karidium® y mayor susceptibilidad a sus efectos adversos; puede ser necesario reducir la dosis en estos pacientes. Durante tratamientos prolongados las funciones renal y hepática deben chequearse regularmente.

Pacientes ancianos: debido a sensibilidad incrementada a reacciones adversas como somnolencia, mareos, debilidad muscular, existe un riesgo incrementado de sufrir caídas que pueden resultar en lesiones serias. Se recomienda reducir la dosis.

Tolerancia en epilepsia: cuando se trata epilepsia con benzodiazepinas –incluyendo

Karidium®– se debe considerar la posibilidad de disminución de la efectividad (desarrollo de tolerancia) durante el curso del tratamiento.

Metabolizadores lentos del CYP2C19: en este tipo de pacientes, se espera tener incrementados los niveles del metabolito activo N-desmetilclobazam, en comparación con los metabolizadores rápidos. Ajuste de la dosis de Clobazam es necesaria (como ejemplo: dosis inicial baja con dilución de la dosis).

Uso concomitante de inhibidores de CYP2C19: el uso concomitante de Clobazam con inhibidores de CYP2C19, incluidos los medicamentos que contienen cannabidiol, los suplementos dietarios y los productos recreativos, puede aumentar la exposición al N-desmetilclobazam (N-CLB). Tales aumentos pueden conducir a mayores efectos adversos, como somnolencia y sedación. Puede ser necesario ajustar la dosis de Clobazam cuando se administra conjuntamente con inhibidores de CYP2C19. Los suplementos dietarios y los productos recreativos que contienen cannabidiol no deben tomarse en combinación con Clobazam ya que contienen cantidades desconocidas de cannabidiol y son de calidad variable (ver Precauciones y Farmacocinética).

Suicidio: varios estudios epidemiológicos muestran una mayor incidencia de suicidio e intento de suicidio en pacientes con o sin depresión, tratados con otros benzodiazepinas e hipnóticos. Hay datos muy limitados disponibles para Clobazam en estos estudios. Se han notificado casos de comportamiento suicida con Clobazam en la vigilancia en la fase de postcomercialización. Todos estos casos tuvieron factores de confusión.

Conducción de vehículos o desarrollo de tareas peligrosas: Karidium® puede causar sedación y efectos adversos similares así como debilidad muscular (ver Reacciones Adversas). Estos efectos pueden deteriorar la capacidad de concentración y reacción y por lo tanto constituye un riesgo en situaciones donde estas habilidades son de especial importancia (por ej.: operar maquinarias o conducir automóviles).

Interacciones medicamentosas y otras interacciones

Alcohol: el consumo concomitante de alcohol puede incrementar hasta 50% la biodisponibilidad de Clobazam en el cuerpo y así incrementar sus efectos.

Drogas depresoras del sistema nervioso central: especialmente cuando se toma Karidium® en dosis más altas, se puede presentar un efecto potenciador mutuo si se toman otros medicamentos depresores del sistema nervioso central [tales como antipsicóticos, ansiolíticos, clonidina y relacionados (aumenta la depresión central), ciertos anti-depresivos, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedativos, anestésicos, antiagregos hipnóticos o narcóticos (por ejemplo metamadona u otros sedantes)] al mismo tiempo. La clozapina aumenta el riesgo de colapso con paro respiratorio y/o cardíaco. Debe observarse especial precaución si Karidium® es usado en casos de intoxicación con tales sustancias o con litio.

Opioides: el uso concomitante de benzodiazepinas, incluyendo Clobazam, u opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido al efecto aditivo depresor del SNC. Limitar la dosis y la duración del uso concomitante de benzodiazepinas y opioides (ver Advertencias).

Analgésicos narcóticos: si se usa Karidium® concomitantemente con analgésicos narcóticos puede incrementarse una posible euforia; esto puede conducir a aumentar la dependencia psicológica.

Anticonvulsivantes: si se administra Karidium® simultáneamente con anticonvulsivantes en el tratamiento de la epilepsia, la dosificación deberá ser ajustada con control médico regular (monitoreo EEG), ya que puede presentarse interacción con la medicación de base del paciente. En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con ácido valproico puede haber un incremento de leve a moderado en la concentración plasmática de ácido valproico.

Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden aumentar si los pacientes reciben tratamiento concomitante con Clobazam. Los niveles sanguíneos de ácido valproico y de fenitoína deben monitorearse, si es posible. La carbamazepina y la fenitoína pueden causar un incremento en la conversión metabólica de Clobazam al metabolito activo N-desmetilclobazam. El Siripental incrementa los niveles plasmáticos de Clobazam y de su metabolito activo N-desmetilclobazam, a través de la inhibición del CYP3A y CYP2C19. Previo al inicio de terapia con Siripental, se recomienda monitorear los niveles en sangre de Clobazam, y también cuando un nuevo estado estacionario de la concentración ha sido alcanzado, aproximadamente después de 2 semanas.

Relajantes musculares: los efectos de los relajantes musculares y del óxido nítrico pueden estar incrementados.

Inhibidores del CYP2C19: los inhibidores fuertes y moderados del CYP2C19 pueden resultar en una exposición aumentada al N-desmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo del Clobazam. Puede ser necesario ajustar la dosis de Clobazam cuando es co-administrado con inhibidores fuertes (especialidades medicinales que contengan cannabidiol, fuonazol, fluvoxamina, hidroclorid) o moderados (omeprazol) del CYP2C19.

Sustratos del CYP2D6: Clobazam es un inhibidor débil del CYP2D6. Ajustes de la dosis de drogas metabolizadas por el CYP2D6 (dextrometorfano, pimozida, paroxetina, nebiolol) pueden ser necesarios.

Embarazo y Lactancia: No se recomienda el uso de Clobazam durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo seguro. Clobazam debe ser usado durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo potencial al feto (ver Advertencias). Clobazam atraviesa la placenta.

Una gran cantidad de datos recogidos de estudios de cohortes no ha demostrado evidencia de la aparición de malformaciones después de la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, en ciertos estudios epidemiológicos de casos y controles, se observó una mayor incidencia de fisura labial y palatina con Benzodiazepinas.

Se han descrito casos de movilidad fetal reducida y variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal después de la administración de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.

Si se usa Karidium® durante la fase tardía del embarazo o durante el parto puede presentarse depresión respiratoria (incluyendo distés respiratorio y apnea), que pueden estar asociados con otros desórdenes como signos de sedación, hipotermia, hipotonia y dificultad para alimentar al recién nacido (signos y síntomas del llamado "síndrome del recién nacido hipotónico"). Además,

