VENTA BAJO RECETA SIMPLE ARCHIVADA
COMPRIMIDOS CUADRICEPTADOS / VÍA ORAL

VANTOS®
Clobazam

SUJETO A CONTROL

Composición: Cada comprimido cuadriceptado de **VANTOS® 10** contiene: Clobazam 10 mg; Excipientes c.s.
Cada comprimido cuadriceptado de **VANTOS® 20** contiene: Clobazam 20 mg; Excipientes c.s.

Mecanismo de Acción: El clobazam es una 1,5-benzodiazepina que se caracteriza por una marcada acción ansiolítica y anticonvulsivante, y por desarrollar escasos efectos sedantes y relajantes musculares. Las 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. Las benzodiazepinas muestran gran afinidad por el complejo de receptores del GABA en el SNC, potenciando la función de los citados receptores.

Farmacocinética: *-Absorción:* Tras su administración oral, el clobazam se absorbe rápidamente. La biodisponibilidad relativa del clobazam cápsulas, comprimidos o solución (en propilénglicol) no fue significativamente diferente. El tiempo para los picos de concentraciones plasmáticas (Tmax) se obtiene en 0,5-4,0 horas. Cuando se administra clobazam comprimidos con las comidas se reduce la absorción en aproximadamente 1 hora, pero no afecta a la absorción total. Clobazam puede administrarse sin tener en cuenta las comidas. La ingesta concomitante de alcohol puede incrementar la biodisponibilidad del clobazam en un 50%.
-Distribución: Tras una dosis única de 20 mg de clobazam, se observó una marcada variabilidad interindividual en las concentraciones plasmáticas máximas (222 a 709 ng/ml), producidas entre las 0,25 y 4 horas. Clobazam es lipofílico y se distribuye rápidamente a través del cuerpo. Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el volumen aparente de distribución en estado de equilibrio fue aproximadamente de 102 L, y su concentración es independiente en todo el intervalo terapéutico. Aproximadamente el 80-90% de clobazam se une a las proteínas plasmáticas. Tras administrar clobazam dos veces al día, éste se acumula aproximadamente de 2 a 3 veces hasta alcanzar el estado estacionario, mientras que el metabolito activo N-desmetilclobazam (N-CLB) se acumula 20 veces. Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan a las 2 semanas.
-Biotransformación: Clobazam se metaboliza rápidamente y en un alto grado en el hígado. Su metabolismo se realiza principalmente por desmetilación hepática a N-desmetilclobazam (N-CLB) mediado por el CYP3A4 y en menor alcance por el CYP2C19. N-CLB es un metabolito activo y el metabolito principal circulante encontrado en plasma humano. La exposición plasmática del N-CLB es mayor que la de los compuestos originales. CYP2C19 es un metabolizador lento que hace que los niveles plasmáticos de NCLB sean de 3 a 8 veces mayores respecto a metabolizadores rápidos. N-CLB experimenta una biotransformación posterior en hígado para formar el 4-hidroxi-N-desmetilclobazam, mediado principalmente por el CYP2C19.
Los metabolizadores CYP2C19 lentos muestran una concentración plasmática de N-CLB 5 veces mayor que los metabolizadores rápidos. Clobazam es un inhibidor débil del CYP2D6. La coadministración con dextrometorfano condujo a un aumento del 90% en los valores de la AUC y del 59% in la Cmax, para el dextrometorfano.
-Eliminación: Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, las semividas de eliminación de clobazam y N-CLB fueron estimadas como 36 horas y 79 horas, respectivamente. Clobazam es aclarado principalmente por metabolismo hepático con posterior eliminación renal. En un estudio de balance de masa, aproximadamente el 80% de la dosis administrada fue recuperada en orina y cerca del 11% en las heces. Menos de un 1% de clobazam inalterado y menos del 10% de N-CLB inalterado se excreto por vía renal.
Poblaciones especiales: *-Fertilidad y lactancia:* El clobazam atraviesa la barrera placentaria y llega a la leche materna. Pueden alcanzarse concentraciones eficaces en sangre fetal y en leche materna.
-Pacientes de edad avanzada: En estos pacientes existe una tendencia a la reducción del aclaramiento tras la administración oral; la semivida terminal se prolonga y aumenta el volumen de distribución, lo que puede llevar a una acumulación del fármaco (tras su administración en dosis múltiples) que es mayor que en los sujetos más jóvenes. El efecto de la edad sobre el aclaramiento y el perfil de acumulación del clobazam, también parece ser debido al metabolito activo.
-Pacientes con insuficiencia hepática: En pacientes con enfermedad hepática grave, el volumen de distribución de clobazam aumenta y la semivida terminal se prolonga.
-Pacientes con insuficiencia renal: En los pacientes con alteración renal, las concentraciones plasmáticas del clobazam están reducidas, posiblemente como consecuencia de la menor absorción del fármaco; la semivida terminal es en gran medida independiente de la función renal.
Datos preclínicos sobre seguridad: *-Toxicidad crónica:* Se efectuaron estudios en ratas durante períodos de tiempo de hasta 18 meses. Los animales recibieron dosis diarias de hasta 1.000 mg/kg de peso corporal. En el intervalo de dosis de 12 a 1.000 mg/kg hubo una reducción, dependiente de la dosis, de la actividad espontánea, así como, en el grupo de dosis más alta, se observó aumento de peso, depresión respiratoria e hipotermia. Se efectuaron estudios en el perro durante períodos de hasta 12 meses. Inicialmente, en el intervalo de dosis de 2,5 a 80 mg/kg al día, se produjeron, dependiendo de la dosis, sedación, somnolencia, ataxia y temblor leve. En una fase posterior del estudio, estos síntomas habían desaparecido casi completamente. Se observaron efectos similares, dependientes de la dosis, en ensayos practicados en monos durante períodos de hasta 12 meses, con intervalos de dosis de 2,5 a 20 mg/kg al día.
-Mutagénesis: El clobazam carece de efectos genotóxicos o mutagénicos.
-Carcinogénesis: En un estudio de carcinogénesis, se halló un aumento significativo de adenoma de tiroides de células foliculares en las ratas del grupo de dosis alta (100 mg/kg). Cobazam, al igual que otras benzodiazepinas, produce una activación de la tiroides en la rata, lo que no se ha observado en las investigaciones practicadas en otras especies.
-Teratogénesis: La administración oral de clobazam a ratas durante el período de organogénesis produjo un incremento de la mortalidad embriofetal y un aumento en la incidencia de variaciones esqueléticas fetales.
En conejos, dio lugar a una disminución del peso fetal, un incremento de la incidencia de malformaciones fetales y un aumento de la mortalidad embriofetal. La toxicidad en el desarrollo embriofetal se observó en ratas y conejos a dosis asociadas a exposiciones plasmáticas de clobazam y su metabolito activo Ndesmetilclobazam más bajas que las de los seres humanos a la dosis máxima recomendada. La administración oral de clobazam a ratas durante el período de gestación y lactancia dio una disminución de la supervivencia de las crías y una alteración en el comportamiento de la prole (actividad locomotora). La toxicidad en el desarrollo pre y post natal se observó en ratas a dosis asociadas a exposiciones plasmáticas de clobazam y N-desmetilclobazam menores que las de los seres humanos a la dosis máxima recomendada.
-Fertilidad: No se observaron efectos adversos relacionados con el clozabam sobre la fertilidad en machos y hembras de ratas a dosis asociadas a exposiciones plasmáticas de clobazam y N-desmetilclobazam más bajas que las de los seres humanos a la dosis máxima recomendada.

Indicaciones: *-Adultos:* Estados de ansiedad agudos y crónicos que pueden manifestarse especialmente en forma de ansiedad, tensión, intranquilidad interna, excitación, irritabilidad, alteraciones del sueño de tipo emocional, trastornos psicovegetativos y psicosomáticos, (como por ejemplo los que se localizan en el tracto gastrointestinal o en el sistema cardiocirculatorio), así como alteraciones del humor. En casos de trastornos psicovegetativos y psicosomáticos, el médico deberá descartar la posible existencia de una causa orgánica. Ansiedad durante neurosis graves, ansiedad que acompaña a los estados depresivos (en asociación con un tratamiento antidepresivo), o a las psicosis (asociado a neurolépticos), así como en las curas de desintoxicación etílica y en el predelirium. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.
-Adultos y niños mayores de 6 años: Tratamiento coadyuvante de la epilepsia, especialmente las formas parciales, con o sin generalización secundaria, que no son controladas completamente por el tratamiento convencional.

Posología: La posología y duración del tratamiento debe ajustarse a la indicación, y a la respuesta clínica individual. Se debe prestar especial atención a la posibilidad de interferencia con el estado de alerta y tiempo de reacción. Por ello se debe mantener la menor dosis posible.
*Tratamiento de los estados de ansiedad:
-Adultos: Para adultos la dosis inicial es usualmente de 20 mg de clobazam al día. Si se precisa, puede aumentarse la dosis diaria. Generalmente, se recomienda que no se supere una dosis total diaria de 30 mg. Si la dosis se va a repartir a lo largo del día, se recomienda tomar la dosis más alta por la noche.
-Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa. En pacientes de edad avanzada suele ser suficiente una dosis de mantenimiento de 10 a 15 mg de clobazam al día.
-Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.
-Ajuste secundario de la dosis: una vez los síntomas hayan mejorado, puede reducirse la dosis.
-Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares que no excedan de 4 semanas, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento ansiolítico, no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo. En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico a cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo. Una vez los síntomas hayan mejorado, puede reducirse la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosis por acumulación.
-Interrupción del tratamiento: después del tratamiento prolongado no se debe retirar clobazam repentinamente, sino que la dosis debe ser reducida de forma gradual bajo supervisión médica: de otro modo pueden aparecer síntomas de retirada.
*Tratamiento coadyuvante de la epilepsia parcial no completamente controlada por el tratamiento convencional:
-Adultos: La dosis inicial es de 5 a 15 mg/día, aumentando lentamente la dosificación en función del efecto observado, hasta llegar a una dosis diaria máxima de 80 mg.
-Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.
-Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.
-Población pediátrica: Niños mayores de 6 años: se recomienda que normalmente la dosis inicial sea de 5 mg/día. Generalmente es suficiente una dosis de mantenimiento de 0,3 a 1,0 mg/kg de peso al día. No se puede realizar ninguna corrección de 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.
En población pediátrica puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.
-Tiempo de dosificación: si la dosis se va a repartir a lo largo del día, se recomienda tomar la dosis más alta por la noche. Dosis de hasta 30 mg de clobazam pueden también administrase en una sola toma por la noche.
-Duración del tratamiento: se debe volver a valorar al paciente después de un período que no exceda las 4 semanas y a partir de entonces regularmente, para evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento.
-Interrupción del tratamiento: al finalizar el tratamiento, incluso en caso de resultados terapéuticos insuficientes, debe reducirse paulatinamente gradualmente la dosis, dado que lo contrario puede dar lugar a una mayor predisposición a la crisis, así como a otros síntomas de retirada.

Modo de Uso: Este producto se debe administrar por vía oral. Los comprimidos pueden tragarse enteros, triturados, con o sin comida, y con una cantidad suficiente de líquido (aproximadamente un vaso).

Contraindicaciones: -Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.
-Miastenia gravis (riesgo de agravamiento de la debilidad muscular)
-Insuficiencia respiratoria grave (riesgo de deterioro)
-Síndrome de apnea durante el sueño (riesgo de deterioro)
-Deterioro de la función hepática grave (riesgo de precipitación de encefalopatía)
-En mujeres durante la lactancia.
-Glaucoma de ángulo cerrado.
-No deben administrarse benzodiazepinas a niños sin una evaluación cuidadosa de la necesidad de su uso. Clobazam no debe utilizarse en niños entre 6 meses y 3 años, salvo en casos excepcionales donde el tratamiento antiepiléptico resulte imprescindible.

Reacciones Adversas: Las frecuencias de las reacciones adversas se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100); raras (≥ 1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
-Frecuentes: disminución del apetito.
Trastornos psiquiátricos
-Frecuentes: irritabilidad, agresión, inquietud, depresión (puede desenmascarar una depresión pre-existente), tolerancia al medicamento (especialmente durante el uso prolongado), agitación.
-Poco frecuentes: comportamiento anormal, estado de confusión, ansiedad, delirio, pesadilla, pérdida de la libido (particularmente en el tratamiento con dosis altas o a largo plazo, siendo reversibles)
-Frecuencia no conocida: dependencia (especialmente durante el uso prolongado), insomnio especialmente al inicio, ataques de ira, alucinación, trastornos psicóticos, sueño deficiente, tendencias suicidas.
Trastornos del sistema nervioso
-Muy frecuentes: somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se utilizan dosis altas.
-Frecuentes: sedación, mareo, alteraciones en la atención, enlentecimiento al articular palabras/disartria/ trastornos al articular palabras (particularmente en el tratamiento con dosis altas o a largo plazo, siendo reversibles), cefalea, temblor, ataxia
-Poco frecuentes: incapacidad de emocionarse, amnesia (que puede estar asociada con conductas anormales), alteración de la memoria, amnesia anterógrada (a dosis terapéuticas, pero especialmente a niveles de dosis altas).
-Frecuencia no conocida: trastornos cognitivos, alteración del estado de conciencia (particularmente en pacientes de edad avanzada, puede combinarse con trastornos respiratorios), nistagmo (particularmente con dosis altas o en tratamiento a largo plazo), inestabilidad de la marcha (especialmente con dosis altas o en tratamiento a largo plazo, siendo reversibles).
Trastornos oculares
-Poco frecuentes: diplopía (particularmente con dosis altas o en tratamientos a largo plazo, siendo reversibles).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
-Frecuencia no conocida: depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria (particularmente en pacientes con función respiratoria comprometida preexistente, por ej. en pacientes con asma bronquial o daño cerebral).
Trastornos gastrointestinales
-Frecuentes: boca seca, náuseas, estreñimiento.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
-Poco frecuentes: rash.
-Frecuencia no conocida: urticaria, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (incluyendo algunos casos con desenlace mortal).
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
-Frecuencia no conocida: espasmos musculares, debilidad muscular.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
-Muy frecuentes: fatiga, especialmente al inicio del tratamiento y cuando se utilizan dosis altas.
-Frecuencia no conocida: respuesta lenta a los estímulos, hipotermia.
Exploraciones complementarias
-Poco frecuentes: aumento de peso (particularmente con dosis altas o en tratamiento a largo plazo).
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.
Poco frecuentes: caídas.
Dependencia: Las benzodiazepinas, incluyendo clobazam, podrían conducir a dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. Sin embargo, este riesgo está presente incluso con la ingesta diaria de clobazam en periodos de sólo unas pocas semanas, y aplica no sólo al posible abuso con dosis particularmente altas sino también en el intervalo de dosis terapéutica. El riesgo de dependencia aumenta en pacientes con un historial de alcoholismo o abuso de drogas. Debe valorarse el beneficio terapéutico frente al riesgo de dependencia durante el uso prolongado.
La supresión de las benzodiazepinas, especialmente si sucede de forma brusca, puede dar lugar a fenómenos de rebote o a síndrome de retirada. También puede suceder un síndrome de retirada cuando se cambia de forma brusca de una benzodiazepina con una mayor duración de acción (por ejemplo, clobazam) a una con una menor duración de acción.

Notificación de sospechas de reacciones adversas: Ante la sospecha de aparición de Reacciones Adversas tras la administración del medicamento es obligatoria la notificación a través de la página web del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social: https//www.mspbs.gov.py Click en: "Reporte de Reacciones Adversas a Medicamentos". Esto agilizará la detección de nueva información sobre la seguridad del medicamento.
Para más informaciones: farmacovigilancia.dnvs@mspbs.gov.py

Precauciones y Advertencias: *-Alcohol:* Se recomienda que los pacientes se abstengan de beber alcohol durante el tratamiento con clobazam (aumento del riesgo de sedación y de otros efectos adversos).
-Riesgo del uso concomitante de opioides y benzodiacepinas: El uso concomitante de opioides y benzodiacepinas, incluido clobazam, podría dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte. Debido a estos riesgos, se debe reservar el uso de la prescripción concomitante de opioides y benzodiacepinas en pacientes en los que las opciones alternativas de tratamientos resulten inadecuadas.
Si se decide prescribir concomitantemente clobazam y opioides, se debe prescribir la dosis efectiva más baja y una duración mínima del uso concomitante, y monitorear estrechamente en los pacientes, los posibles signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.
-Amnesia: Puede producirse amnesia anterógrada cuando se utilizan las benzodiazepinas en el intervalo normal de dosis, pero especialmente a nivel de dosis altas.
-Idea de suicidio/intento de suicidio/suicidio y depresión: Algunos estudios epidemiológicos sugieren un aumento de la incidencia de idea de suicidio, intento de suicidio y suicidio en pacientes con y sin depresión, y tratados con benzodiazepinas y otros hipnóticos, incluyendo clobazam. Sin embargo, no se ha establecido una reacción causal.
-Dependencia: Cuando se retiran las benzodiazepinas, especialmente si sucede de forma brusca, puede producirse un fenómeno de rebote o un síndrome de retirada. El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia de forma acentuada de los síntomas que originariamente condujeron al tratamiento con clobazam (por ej. ansiedad, convulsiones). Esto puede ir acompañado por otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento con clobazam puede acompañarse de síntomas de retirada. Estos podrían incluir dolor de cabeza, trastornos del sueño, aumento del sueño, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión, y excitabilidad, falta de realización, despersonalización, alucinaciones, y psicosis sintomáticas (por ej. delirio por retirada), hormigueo y calambres en las extremidades, dolor muscular, temblor, sudoración, náuseas, vómitos, hipersensibilidad a la luz, sonidos y contacto físico, así como convulsiones epilépticas. También puede suceder un síndrome de retirada cuando se cambia de forma abrupta de una benzodiazepina de larga duración de acción (por ejemplo, clobazam) a una de corta duración de acción. En pacientes con antecedentes de dependencia a drogas o alcohol, puede haber un riesgo elevado de desarrollo de dependencia con clobazam, al igual que con otras benzodiacepinas.
-Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. No debe exceder las 8 a 12 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación. Al utilizar las benzodiazepinas de acción larga es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.
-Reacciones graves en la piel: Se han notificado casos de reacciones graves en la piel con clobazam, incluyendo el síndrome de StevensJohnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), tanto en niños como en adultos durante la experiencia post-comercialización. La mayoría de los casos notificados implicaban el uso concomitante de otros medicamentos, incluyendo medicamentos antiepilépticos, que se asociaban con reacciones cutáneas graves. SSJ y NET pueden asociarse con un desenlace mortal. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para identificar signos o síntomas de SSJ/NET, especialmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clobazam cuando se sospecha SSJ/NET. Si los signos o síntomas sugieren SSJ/NET, no se debe seguir con el uso de este medicamento y se debe considerar un tratamiento alternativo.
-Reacciones psiquiátricas y paradójicas: Las 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.
-Depresión respiratoria: Clobazam puede causar depresión respiratoria, especialmente si se administra a dosis altas. Por tanto, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, se debe monitorizar la función respiratoria, y puede ser necesaria una reducción de dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave.
-Insuficiencia renal y hepática: En pacientes con insuficiencia renal o hepática, la sensibilidad a clobazam y la susceptibilidad a efectos adversos está incrementada, y puede ser necesario una reducción de dosis. En tratamientos a largo plazo, la función renal y hepática se debe controlar regularmente. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave, por el riesgo asociado de encefalopatía.
-Debilidad muscular: Clobazam puede provocar debilidad muscular. Por tanto, en los pacientes con debilidad muscular preexistente o con ataxia espinal o cerebelosa, se precisa un control especial y puede ser necesaria la reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis.
-Pacientes de edad avanzada: En los pacientes de edad avanzada, debido al aumento de sensibilidad a reacciones adversas como somnolencia, mareo, debilidad muscular, hay un aumento del riesgo de caída que puede resultar en lesiones graves. Se recomienda una reducción de la dosis.
-Tolerancia en epilepsia: Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos. Así mismo, y como ocurre en el tratamiento de la epilepsia con otras benzodiazepinas, con clobazam hay que contar con la posibilidad de que disminuya su eficacia antiepiléptica (desarrollo de tolerancia) en el curso del tratamiento.
-Metabolizadores CYP2C19 pobres: En pacientes metabolizadores CYP2C19 pobres, se espera que aumenten los niveles del metabolito activo N-desmetilclobazam comparado con metabolizadores extensivos. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de clobazam (por ej. dosis de inicio baja con valoración cuidadosa de la dosis).
-Uso concomitante de cannabidiol: El uso concomitante de clobazam con medicamentos y productos que no son medicamentos y que contienen cannabidiol, puede aumentar la exposición al N-desmetilclobazam, llevando a un aumento de la incidencia de somnolencia y sedación. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de clobazam. Los productos que no son medicamentos y que contienen cannabidiol, no se deben tomar en combinación con clobazam, ya que contienen cantidades no conocidas de cannabidiol y son de calidad variable. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica o esquizofrenia. En pacientes con depresión o con ansiedad asociada a depresión, clobazam debe únicamente usarse en conjunción con el tratamiento concomitante adecuado. Las benzodiazepinas no se deben usar solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a la depresión (riesgo de suicidio).
Antes del tratamiento de los estados de ansiedad asociados con inestabilidad emocional, primero debe determinarse si el paciente sufre un trastorno depresivo que requiera un tratamiento adyuvante o un tratamiento diferente.
-Advertencia sobre excipientes: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.
Uso durante el embarazo y la lactancia: *-Embarazo:* Los datos del uso de clobazam en mujeres embarazadas son limitados. Sin embargo, una gran cantidad de datos obtenidos de estudios de cohortes no han demostrado evidencia de la aparición de malformaciones graves después de la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo, aunque en algunos estudios de casos y controles se había notificado incidencias de labio leporino y de paladar hendido. No se recomienda el uso de clobazam durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos. Clobazam atraviesa la placenta. Estudios en animales han demostrado toxicidad en la reproducción.
Las mujeres en edad fértil deber ser informadas acerca de los riesgos y beneficios del uso de clobazam durante el embarazo. Se debe informar a las mujeres en edad fértil que contacten con su médico para dejar de tomar el medicamento si están embarazadas o tienen la intención de quedarse embarazadas. Si se continúa el tratamiento con clobazam, se deberá utilizar la dosis más baja posible que sea efectiva. Se han descrito casos de movimiento fetal reducido y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.
Si se administra clobazam durante la última fase del embarazo o durante el parto, puede dar lugar a efectos en el neonato, como depresión respiratoria (incluyendo dificultad respiratoria y apnea), signos de sedación, hipotermia, hipotonía, y dificultades para alimentarse (también denominado "síndrome hipotónico del recién nacido"). Además, los niños nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas períodos largos durante las últimas etapas del embarazo, pueden haber desarrollado dependencia física y podrían estar en riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Se recomienda una monitorización adecuada del recién nacido en el período postnatal.
-Lactancia: Debido a que las benzodiazepinas pasan a leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: Clobazam, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Restricciones de Uso: Este producto se debe administrar con restricción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, insuficiencia respiratoria, debilidad muscular, alcoholismo, trastornos de la conducta, ideas suicidas, depresión.

Interacciones: *-Alcohol:* Cuando se administra el producto en combinación con alcohol, éste puede aumentar la biodisponibilidad de clobazam alrededor de un 50%, y por tanto producir un aumento de los efectos de clobazam.
-Medicamentos depresores del sistema nervioso central: Se puede producir una potenciación del efecto depresor, especialmente cuando se administran altas dosis de clobazam concomitantemente con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central tales como antipsicóticos, hipnóticos o analgésicos narcóticos, ansiolíticos, ciertos agentes antidepresivos, anticonvulsivantes, anestésicos, antihistamínicos sedantes u otros sedantes. También es necesario prestar especial precaución cuando se administra clobazam en casos de intoxicación, con tales sustancias o con litio.
-Opioides: El uso concomitante de benzodiacepinas, incluido clobazam, y opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma, y muerte debido al efecto sedante aditivo sobre el SNC.
-Anticonvulsivantes: Si se administra clobazam simultáneamente con anticonvulsivantes en el tratamiento de la epilepsia, se debe ajustar su dosis bajo supervisión médica periódica (monitorización electroencefalográfica), ya que podrían producirse interacciones con la medicación anticonvulsivante básica del paciente.
En los pacientes en tratamiento concomitante con ácido valproico, puede producirse un aumento de grado leve a moderado en las concentraciones plasmáticas de ácido valproico. También puedan elevarse los niveles plasmáticos de feniotina si el paciente recibe tratamiento concomitante con clobazam.
En la medida de lo posible, en la administración concomitante de estos productos se recomienda la monitorización de los niveles hemáticos del ácido valproico o de la feniotina.
La carbamazepina y la feniotina pueden provocar un incremento de la conversión metabólica del clobazam a su metabolito activo N-desmetilclobazam.
El estiripentol aumenta los niveles plasmáticos de clobazam y de su metabolito activo N-desmetilclobazam, por inhibición del CYP3A y CYP2C19. Se recomienda la monitorización de los niveles en sangre, antes del inicio con estiripentol, y una vez que se ha alcanzado la concentración en estado de equilibrio, es decir, 2 semanas después aproximadamente.
-Analgésicos narcóticos: Si se usa clobazam concomitantemente con analgésicos narcóticos, puede aumentar la posible euforia; esto puede producir un aumento de la dependencia psicológica.
-Relajantes musculares: La administración de clobazam puede aumentar los efectos de los relajantes musculares y del óxido nitroso.
-Inhibidores CYP2C19: Los inhibidores fuertes y moderados del CYP2C19 podrían resultar en un aumento de la exposición a Ndesmetilclobazam (N-CLB), el metabolito activo de clobazam. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de clobazam cuando se administra de forma concomitante con inhibidores CYP2C19 fuertes (por ej. fluvoxamol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (por ej. omeprazol.
-Cannabidiol: Cuando se administran de forma concomitante cannabidiol y clobazam ocurren interacciones farmacocinéticas bidireccionales. Basándose en estudios en voluntarios sanos, puede suceder que aumenten los niveles (entre 3 y 4 veces) de N-desmetilclobazam (un metabolito activo de clobazam) cuando se combina con cannabidiol, probablemente mediado por la inhibición del CYP2C19. El aumento de los niveles sistémicos de estas sustancias activas puede conducir a un aumento de los efectos farmacológicos y a un incremento de las reacciones adversas. El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de somnolencia y sedación. Se debe considerar la reducción en la dosis de clobazam si se experimenta somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma concomitante con cannabidiol.
-Sustratos CYP2D6: Clobazam es un inhibidor débil del CYP2D6. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (por ej. dextrometorfano, pimozida, paroxetina, nebivolol).

Sobredosis: *-Síntomas:* La sobredosis o intoxicación con benzodiazepinas, incluyendo clobazam, puede dar lugar a depresión del sistema nervioso central, asociado con somnolencia, confusión y letargia, posiblemente progresando a ataxia, depresión respiratoria, hipotensión y, raramente, coma. El riesgo de muerte aumenta en casos de intoxicación combinada con otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo alcohol. Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).
-Tratamiento: El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.
Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la conciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos. La hipotensión se puede tratar con reposición con sustitutos de plasma, y si fuera necesario, con agentes simpaticomiméticos.
La eliminación secundaria de clobazam (con diuresis forzada o hemodiálisis) no es efectiva. La eficacia de la administración de fisostigmina (agente colinérgico) o de flumazenilo (antagonista de benzodiacepinas), no puede ser evaluada debido a que no existe suficiente experiencia.
En caso de sobredosis recurrir al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Gral. Santos y Teodoro S. Mongelós. Tel.: (595-21) 220418, Asunción, Paraguay.

Presentación:
-Caja conteniendo 30 comprimidos cuadriceptados.

Almacenar a temperatura ambiente (inferior a 30° C).
Mantener fuera del alcance de los niños.

ETICOS División NEUROMEDICA

Elaborado por **Laboratorio de Productos ETICOS C.E.I.S.A. - División Neuromédica.**
Atilio Galfre N° 151 y Calle 1 - San Lorenzo, Paraguay.
Tel.: (595-21) 521 390 - Industria Paraguaya.
laboratorio@eticos.com.py - www.eticos.com.py
D.T.: Q.F. Rosarito Paredes - Reg. N° 4.584.
Autorizado en Paraguay por la DINAVISA.

318164-000