

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Silocalm 1 mg/ml suspensión oral
Silocalm 2 mg/ml suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Silocalm 1 mg/ml:
1 ml de suspensión contiene 1 mg de clobazam.

Silocalm 2 mg/ml:
1 ml de suspensión contiene 2 mg de clobazam.

Excipiente (s) con efecto conocido:

Cada 1 ml de suspensión contiene 250 mg de sorbitol, 2,06 mg de metil hidroxibenzoato de sodio, 0,224 mg de hidroxibenzoato de propilo sal sódica y 4,825 mg de propilenglicol (este como parte del agente aromatizante).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oral.
Suspensión viscosa de color blanquecino con olor a frambuesa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Clobazam está indicado en adultos o niños mayores de 2 años para el tratamiento coadyuvante de la epilepsia, que no se controla completamente por el tratamiento convencional con uno o más anticonvulsivantes.

Silocalm suspensión oral no debe administrarse a niños de entre 1 mes y 2 años, salvo en situaciones excepcionales, cuando haya una indicación clara de epilepsia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La suspensión oral es adecuada para pacientes con epilepsia en los que el médico considera que la suspensión oral es preferible a los comprimidos de clobazam.

Si se necesitan dosis bajas, la presentación de 1 mg/ml es la más adecuada. Si se necesitan dosis altas, la presentación de 2 mg/ml es la más adecuada. En todos los casos, se debe iniciar el tratamiento con la dosis efectiva más baja, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa.

Tratamiento de la epilepsia en asociación con uno o más anticonvulsivantes

Adultos

En el tratamiento de la epilepsia, se recomienda una dosis inicial de 5-15 mg/día, aumentando gradualmente si es necesario, hasta un máximo de 60 mg al día.

Población pediátrica:

Cuando se prescribe a niños, puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, por lo que estos pacientes requieren dosis iniciales bajas y aumentos graduales bajo observación cuidadosa.

Población pediátrica de 2 a 16 años:

Dosis inicial: 5 mg/día (**a partir de 6 años de edad**) o 0,1 mg/kg/día para pacientes más jóvenes (**de 2 a 6 años**). La dosis puede aumentarse lentamente en incrementos de 0,1 a 0,2 mg/kg/día en intervalos de 7 días, hasta lograr el efecto clínico deseado o hasta que se produzcan efectos adversos.

Dosis de mantenimiento: normalmente de 0,3 a 1 mg/kg/día. La dosis diaria puede administrarse en dosis fraccionadas o en una única toma por la noche.

Población pediátrica de 1 mes a 2 años:

Silocalm suspensión oral no debe administrarse a niños de 1 mes a 2 años, salvo en situaciones excepcionales cuando haya una indicación clara de epilepsia. La dosis inicial debe ser de 0,1 mg/kg/día y la dosis debe aumentarse muy lentamente (el incremento de la frecuencia no debe ser superior a 5 días) para lograr el efecto clínico deseado, en dosis fraccionadas dos veces al día.

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.

Insuficiencia renal y hepática

El tratamiento requiere dosis iniciales bajas, con aumentos graduales bajo observación cuidadosa (ver sección 4.3 Contraindicaciones y sección 4.4 Conversión entre formulaciones).

Duración

Se debe reevaluar al paciente durante las 4 primeras semanas del tratamiento. Posteriormente, se recomienda una evaluación periódica cada 4 semanas para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. Si se desarrolla tolerancia farmacológica, puede resultar conveniente interrumpir el tratamiento y reanularlo con una dosis más baja. Si la dosis se va a repartir a lo largo del día, se recomienda tomar la dosis más alta por la noche. Las dosis de hasta 30 mg de clobazam pueden también administrarse en una sola toma por la noche.

Al final del tratamiento, se recomienda reducir la dosis gradualmente para evitar los síntomas de retirada o un efecto rebote.

Forma de administración con o sin alimentos

Exclusivamente para vía oral.

Una vez establecida la dosis eficaz de clobazam, los pacientes deben continuar con su tratamiento y debe tenerse precaución al cambiar a otra formulación de clobazam (ver sección 4.4– Conversión entre formulaciones).

Es posible que se formen sedimentos durante la conservación de este producto. Se debe agitar el frasco energicamente antes de utilizarlo.

4.3. Contraindicaciones

Clobazam suspensión oral no debe administrarse:

- En pacientes con hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes de Silocalm suspensión oral.
- En pacientes con antecedentes de dependencia a drogas o alcohol (mayor riesgo de desarrollo de dependencia).
- En pacientes con miastenia gravis (riesgo de agravamiento de la debilidad muscular).
- En pacientes con insuficiencia respiratoria grave (riesgo de deterioro).
- En pacientes con síndrome de apnea durante el sueño (riesgo de deterioro).
- En pacientes con insuficiencias hepáticas graves (riesgo de precipitación de encefalopatías)
- En mujeres durante la lactancia
- En pacientes con intoxicación alcohólica aguda y sustancias activas sobre el SNC

Población pediátrica:

No deben administrarse benzodiazepinas a niños sin una evaluación cuidadosa de la necesidad de su uso. Silocalm suspensión oral no debe utilizarse en niños de entre 1 mes y 2 años, salvo en situaciones excepcionales cuando haya una indicación clara de epilepsia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Conversión entre formulaciones

Durante el tratamiento con Silocalm suspensión oral, clobazam alcanza unos niveles plasmáticos más elevados que la misma dosis en forma de comprimido. Esto puede provocar un mayor riesgo de sufrir depresión respiratoria y sedación que pueden ser más evidentes tras la conversión de Silocalm comprimidos a Silocalm suspensión oral. Por tanto, se debe tener especial precaución en el cambio de tratamiento con estos medicamentos, puesto que las dosis no son equivalentes.

Al igual que ocurre con los medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes tratados con clobazam pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis o la aparición de nuevos tipos de crisis. Estos fenómenos también pueden ser consecuencia de una sobredosificación, un descenso en las concentraciones plasmáticas de un tratamiento antiepiléptico concomitante, el avance de la enfermedad o un efecto paradójico.

Alcohol

Se recomienda que los pacientes se abstengan de consumir alcohol durante el tratamiento con clobazam (aumento del riesgo de sedación y de otros efectos adversos) (ver sección 4.5).

Amnesia

Puede producirse amnesia anterógrada cuando se utilizan las benzodiazepinas en el intervalo normal de dosis, pero especialmente con dosis altas. En los casos de pérdida o duelo, el ajuste psicológico puede ser inhibido por las benzodiazepinas.

Debilidad muscular

Clobazam puede provocar debilidad muscular. Se debe tener especial precaución si se administra clobazam en pacientes con debilidad muscular preexistente, miastenia gravis, ataxia espinoocerebelosa o apnea durante el sueño. Puede ser necesaria una reducción de la dosis. Clobazam está contraindicado en pacientes con miastenia gravis o síndrome de apnea durante el sueño.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas, incluido clobazam, puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica hacia estos medicamentos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento y es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas. Por tanto, la duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2).

Diversos factores parecen aumentar el riesgo de adicción:

- la duración del tratamiento
- la dosis
- antecedentes de otras drogodependencias, incluyendo el alcohol

Cuando se interrumpe el uso de benzodiazepinas, especialmente si se produce de forma brusca, puede aparecer un síndrome de retirada o síndrome de abstinencia:

- Síndrome de abstinencia que produce la aparición de forma acentuada de los síntomas que originariamente condujeron al tratamiento con clobazam (p.ej. ansiedad, convulsiones). Esto puede estar acompañado por otras reacciones incluyendo cambios de humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad.

Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede ir acompañada de síntomas de abstinencia (o fenómeno de rebote). El fenómeno de rebote se caracteriza por una recurrencia de forma acentuada de los síntomas que originariamente condujeron al tratamiento con clobazam. Esto puede estar acompañado por otras reacciones que incluyen dolor de cabeza, alteraciones del sueño, aumento del sueño, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión y excitabilidad, desrealización, despersonalización, alucinaciones y psicosis sintomáticas (p.ej. “delirio por abstinencia”), entumecimiento de las extremidades y hormigueo, dolor muscular, temblor, sudoración, náuseas, hiperacusia, sensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, así como crisis epilépticas.

También puede suceder un síndrome de abstinencia cuando se cambia de forma brusca de una benzodiazepina de larga duración (por ejemplo, clobazam) a una de corta duración.

Depresión respiratoria

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o aguda, se debe monitorizar la función respiratoria, y puede ser necesaria una reducción de la dosis de clobazam. Clobazam está contraindicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Insuficiencia renal y hepática

En pacientes con insuficiencia renal o hepática, puede producirse un aumento de la respuesta y una mayor susceptibilidad a las reacciones adversas, y puede ser necesaria una reducción de dosis. En tratamientos a largo plazo, la función renal y hepática se debe controlar regularmente (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

Pacientes de edad avanzada

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada porque el riesgo de sedación y/o relajación muscular puede aumentar el riesgo de caídas y lesiones graves. Se recomienda una reducción de la dosis.

Reacciones graves en la piel

Se han notificado casos de reacciones graves en la piel con clobazam, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), tanto en niños como en adultos durante la experiencia post-comercialización. La mayoría de los casos notificados implicaron el uso concomitante de otros fármacos, incluidos fármacos antiepilépticos que están asociados con reacciones graves en la piel.

El SSJ y la NET podrían estar asociados con resultados mortales. Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para identificar signos o síntomas de SSJ/NET, especialmente durante las 8 primeras semanas de tratamiento o al restablecerlo. En caso de sospecha de SSJ/NET, se debe interrumpir de inmediato la administración de clobazam. Si los signos o síntomas sugieren la presencia de SSJ/NET, no se debe reanudar el uso de este fármaco y se debe considerar una terapia alternativa (ver sección 4.8).

Estados depresivos y trastornos de personalidad

Los efectos desinhibidores se pueden manifestar de diversas formas. En pacientes depresivos estos efectos pueden provocar comportamientos suicidas y conductas agresivas hacia ellos mismos o hacia los demás. Por tanto, hay que actuar con extrema precaución a la hora de recetar benzodiazepinas en pacientes con trastornos de personalidad.

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han comunicado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo con clobazam.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten con su médico si aparecen signos de pensamientos o comportamientos suicidas.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, reacciones psicóticas, conducta inapropiada y otros efectos adversos sobre la conducta (ver sección 4.8). En caso de que esto ocurriera, debe interrumpirse el uso de este medicamento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Metabolizadores pobres del CYP2C19

En pacientes metabolizadores pobres del CYP2C19, se espera que aumenten los niveles del metabolito activo N-desmetilclobazam comparado con metabolizadores extensivos. Como esto puede originar un aumento de los efectos adversos, puede ser necesario un ajuste de la dosis de clobazam (p.ej. dosis de inicio baja con evaluación cuidadosa de la dosis (ver sección 5.2).

Tolerancia en la epilepsia

En el tratamiento de la epilepsia con benzodiazepinas, incluyendo clobazam, se debe considerar la posibilidad de que disminuya la eficacia del tratamiento con anticonvulsivantes (desarrollo de tolerancia) durante el tratamiento.

Uso concomitante de opioides y benzodiazepinas

El uso concomitante de clobazam y opioides puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y la muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de benzodiazepinas (como clobazam) con opioides se debe reservar a pacientes para los que no son posibles opciones alternativas de tratamiento. Si se decide prescribir clobazam de manera concomitante con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también recomendación general de dosificación en la sección 4.2).

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para monitorizar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En tal sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (si procede) para que tengan en cuenta estos síntomas (ver sección 4.5).

Uso concomitante de cannabidiol

El uso concomitante de clobazam con medicamentos y productos que no son medicamentos 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 (ver secciones 4.5 y 5.2).

Advertencia sobre excipientes

- Sorbitol: Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido en sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante. El sorbitol puede causar molestias gastrointestinales y un ligero efecto laxante.

- Sodio: Este medicamento contiene 3.33 mg de sodio por ml de suspensión oral, la dosis máxima es equivalente al 10% (para 1 mg/ml) o al 5 % (para 2 mg/ml) de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
- Propilenglicol: La administración conjunta con cualquier sustrato para la alcohol deshidrogenasa, como el etanol, puede inducir efectos adversos en niños menores de 5 años. Aunque no se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales o seres humanos, puede llegar al feto y se ha encontrado en la leche. En consecuencia, la administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en periodo de lactancia debe considerarse caso por caso. Se requiere un control médico en pacientes con funciones renales o hepáticas alteradas, ya que se han notificado diversos efectos adversos atribuidos al propilenglicol, como disfunción renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda y disfunción hepática.
- Este medicamento contiene 2,06 mg de parahidroxibenzoato de metilo sódico y 0,224 mg de parahidroxibenzoato de propilo sódico por cada ml de suspensión. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y, excepcionalmente, broncoespasmo.
- Benzoato: Este medicamento contiene 1,57 mg de benzoato por cada ml de suspensión oral.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos depresores del sistema nervioso central

Se puede producir una potenciación del efecto depresor, especialmente cuando se administran altas dosis de clobazam concomitantemente con antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, ciertos agentes antidepressivos, analgésicos narcóticos, anticonvulsivantes, anestésicos y antihistamínicos sedantes. Se debe tener especial cuidado cuando se administra clobazam en casos de intoxicación, con tales sustancias o con litio.

Alcohol

El consumo concomitante de alcohol puede aumentar la biodisponibilidad de clobazam en un 50% (ver sección 5.2) y, por lo tanto, puede aumentar los efectos de clobazam (por ejemplo, sedación) (ver sección 4.5), lo cual puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Anticonvulsivantes

Si se administra clobazam simultáneamente con anticonvulsivantes (p.ej., fenitoína, ácido valproico) pueden elevarse los niveles plasmáticos de estos medicamentos. Si la dosis de clobazam se administra como adyuvante para la epilepsia, esta se debe determinar mediante el seguimiento de EEG y los niveles plasmáticos de los otros medicamentos bajo control.

La carbamazepina y la fenitoína 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, aproximadamente 2 semanas después. Se recomienda una monitorización clínica, y puede ser necesario realizar un ajuste de la dosis.

Analgésicos narcóticos

Si se usa clobazam concomitantemente con analgésicos narcóticos, puede aumentar la posible euforia; esto puede producir un aumento de la dependencia psicológica.

Opioides

El uso concomitante de benzodiacepinas (como clobazam) con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a la potenciación del efecto depresor sobre el SNC. La dosis

y duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Relajantes musculares

La administración de clobazam puede aumentar los efectos de los relajantes musculares, analgésicos y del óxido nítrico.

Inhibidores de la enzima citocromo P-450

El tratamiento simultáneo con medicamentos que inhiben el sistema enzimático citocromo P-450 (monooxigenasa) (por ejemplo, la cimetidina y el antibiótico eritromicina) puede mejorar y prolongar el efecto de clobazam.

Inhibidores CYP2C19

Los inhibidores fuertes y moderados del CYP2C19 podrían resultar en un aumento de la exposición a N-desmetilclobazam (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 ejemplo, fluconazol, fluvoxamina, ticlopidina) o moderados (por ejemplo, omeprazol) (ver Sección 5.2).

Substratos CYP2D6

Clobazam es un inhibidor débil del CYP2D6. Puede ser necesario un ajuste de la dosis de los medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (por ejemplo, dextrometorfano, pimozida, paroxetina, nebivolol).

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.

El metabolismo del clobazam se reduce por el uso concomitante de cimetidina, disulfiram y estrógenos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

.

Embarazo

Existen pocos datos sobre el uso de clobazam en mujeres embarazadas. Sin embargo, una gran cantidad de datos obtenidos a partir 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 notificaron incidencias de labio y paladar hendido.

No se recomienda usar clobazam durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de gestación que no utilicen métodos anticonceptivos.

Clobazam atraviesa la placenta. Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Las mujeres con capacidad de gestación deben recibir información acerca de los riesgos y los beneficios del uso de clobazam durante el embarazo.

Se debe informar a las mujeres con capacidad de gestación que es necesario que se pongan en contacto con su médico para interrumpir el uso del producto si están embarazadas o tienen intención de quedarse embarazadas. Si se continúa el tratamiento con clobazam, se debe usar la dosis efectiva más baja.

Se han descrito casos de reducción del movimiento fetal y variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal después de la administración de benzodiazepinas durante el segundo y/o tercer trimestre de embarazo.

Si se administra clobazam durante la fase tardía del embarazo o durante el parto, cabe esperar efectos en el neonato, como depresión respiratoria (incluidas dificultad respiratoria y apnea), signos de sedación, hipotermia, hipotonía y dificultades para alimentarse (el denominado "síndrome hipotónico del recién nacido").

Además, los niños nacidos de madres que han tomado benzodiazepinas durante periodos prolongados en las últimas etapas del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y podrían estar en riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal. Se recomienda realizar una monitorización adecuada del recién nacido durante el periodo postnatal.

Además, si la madre ha tomado benzodiazepinas durante la fase tardía del embarazo, el recién nacido puede desarrollar dependencia física y presentar síntomas de abstinencia durante el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas pasan a leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad realizado en ratas macho y hembra, no se observó efecto alguno sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de clobazam sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La sedación, la amnesia, una menor concentración y una alteración de la función muscular pueden afectar negativamente a la capacidad de conducir o de usar máquinas. Si no se duerme lo suficiente, puede aumentar la probabilidad de una menor capacidad de atención (ver también Interacciones). 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.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican de la forma siguiente:

Muy frecuentes ($> 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	• Disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos	

<i>Frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilidad • Agresión • Inquietud • Depresión (se puede desenmascarar una depresión preexistente) • Tolerancia al fármaco¹ • Agitación
<i>Poco frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Comportamiento anormal • Estado de confusión • Ansiedad • Delirio • Pesadillas • Pérdida de la libido^{2,3}
<i>No conocida</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Dependencia¹ • Insomnio inicial • Enfado • Alucinaciones • Trastorno psicótico • Mala calidad del sueño • Ideación suicida • La supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones). Se han notificado casos de abuso de benzodiazepinas.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Somnolencia⁴
<i>Frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sedación • Mareos • Alteración de la atención • Habla lenta/disartria/trastorno del habla^{2,3} • Dolor de cabeza • Temblor • Ataxia
<i>Poco frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pobreza emocional • Amnesia (puede estar asociada con un comportamiento anormal) • Problemas de memoria • Amnesia anterógrada⁵
	•
<i>No conocidas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Trastorno cognitivo • Alteración del estado de conciencia⁶ • Nistagmo² <p>Alteración de la marcha^{2,3}</p>
Trastornos oculares	
<i>Poco frecuentes</i>	Diplopía ^{2,3}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>No conocidas</i>	Depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria (particularmente en pacientes con función respiratoria comprometida preexistente; por ejemplo, en pacientes con asma bronquial o daño cerebral) (ver sección 4.3 y 4.4)

Trastornos gastrointestinales	
<i>Frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • boca seca • estreñimiento • náuseas²
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
<i>Poco frecuentes</i>	Erupción cutánea
<i>No conocida</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción de fotosensibilidad • Urticaria • Síndrome de Stevens-Johnson • Necrólisis epidérmica tóxica (incluidos algunos casos con resultados fatales)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
<i>No conocidas</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Espasmo muscular • Debilidad muscular
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
<i>Muy frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fatiga⁴
<i>No conocida</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta lenta a los estímulos • Hipotermia
<i>Poco frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de peso^{2,3}
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
<i>Poco frecuentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Caída

1. Especialmente durante el uso prolongado (ver sección 4.4)
2. Particularmente con dosis altas o en tratamientos a largo plazo
3. Es reversible
4. Especialmente al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis
5. En el rango de dosificación normal, pero especialmente con niveles de dosis elevadas
6. Particularmente en pacientes de edad avanzada, puede combinarse con trastornos respiratorios

Como ocurre con otras benzodiazepinas, debe evaluarse el beneficio terapéutico frente al riesgo de dependencia durante el uso prolongado.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de benzodiazepinas normalmente se manifiesta por diferentes grados de depresión del sistema nervioso central que van desde la somnolencia al coma. En los casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, rara vez coma y muy rara vez la muerte. 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).

En el manejo clínico de la sobredosis, siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Tras una sobredosis con benzodiazepinas por vía oral, 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 eliminación secundaria de clobazam (con diuresis forzada o hemodiálisis) no es efectiva.

Debe tenerse en cuenta el uso de flumazenil como antídoto para una sobredosis de benzodiazepinas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos derivados de las benzodiazepinas

Código ATC: N05BA09

Clobazam es una 1,5-benzodiazepina y la actividad farmacodinámica es cualitativamente similar a la de los demás compuestos de esta clase:

- Relajante muscular
- Ansiolítico
- Sedante
- Hipnótico
- Anticonvulsivante
- Amnésico

Tras la administración de Silocalm suspensión oral 2 mg/ml, el pico plasmático máximo de clobazam fue superior que el observado tras la administración de un comprimido de 10 mg de referencia en un estudio de bioequivalencia randomizado, de dosis única y cruzado (Cmax media de $267,5 \pm 64,5$ ng/ml y $220,4 \pm 49,9$ ng/ml, respectivamente).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración de clobazam suspensión oral, el clobazam se absorbe rápida y extensamente. El tiempo para los picos de concentraciones plasmáticas (Tmax) se obtiene en un promedio (media) de 0,67 horas (entre las 0,667 y 1,667 horas).

La absorción de clobazam es prácticamente completa tras la administración oral. Aproximadamente un 85% se une a las proteínas en el hombre. Se metaboliza por desmetilación e hidroxilación. Se excreta sin modificar y como metabolito en la orina (87%) y las heces.

Tras la administración oral de Silocalm suspensión oral 2 mg/ml, el pico plasmático máximo de clobazam fue superior que el observado tras la administración de un comprimido de 10 mg de referencia en un estudio de bioequivalencia randomizado, de dosis única y cruzado (Cmax media de $267,5 \pm 64,5$ ng/ml y $220,4 \pm 49,9$ ng/ml, respectivamente).

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.

Metabolismo o Biotransformación

El clobazam se metaboliza rápidamente y en un alto grado en el hígado. El metabolismo de clobazam 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. N-CLB experimenta una biotransformación posterior en hígado para formar el 4-hidroxi-Ndesmetilclobazam, 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% en los valores de la C_{max}, para el dextrometorfano.

La administración concomitante de 400 mg de ketoconazol (inhibidor CYP3A4) aumentó los valores de la AUC de clobazam en un 54%, sin efectos en la C_{max}.

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 excretó renalmente.

Poblaciones especiales

Lactancia

El clobazam atraviesa la barrera placentaria y llega a la leche materna. Pueden alcanzarse concentraciones farmacológicamente activas 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.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática grave, el volumen de distribución del clobazam aumenta y la semivida terminal se prolonga.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad crónica

Se efectuaron estudios de toxicidad crónica en ratas con una administración oral diaria de 12-1000 mg/kg de clobazam. Se observó una reducción, dependiente de la dosis, de la actividad espontánea, así como depresión respiratoria e hipotermia en el grupo de dosis más alta. Se efectuaron estudios en perros en los

cuales inicialmente, en el intervalo de dosis de 2,5 a 80 mg/kg al día de clobazam, se observaron sedación, somnolencia, ataxia y temblores. Estos efectos fueron dependientes de la dosis y desaparecieron casi completamente durante el transcurso del estudio. Los mismos efectos y también dosis-dependientes se observaron en monos tras la administración de 2,5 a 20 mg/kg de clobazam al día.

Toxicidad para la reproducción

En estudios de fertilidad en ratones, con una administración diaria de 200 mg/kg de clobazam y en ratas que recibieron dosis diarias de 85 mg/kg, no se observaron alteraciones en la fertilidad ni en la gravidez.

En otro estudio de fertilidad en el que se administró por vía oral clobazam (50, 350 o 750 mg/kg/día) a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento y continuó en hembras hasta el día 6 de gestación, el nivel de no observación de efectos adversos (NOAEL) fue de 750 mg/kg/día para la fertilidad y desarrollo fetal temprano en ratas y se asoció a una exposición plasmática más baja (AUC) que en humanos para clobazam y su principal metabolito activo, N-desmetilclobazam, a la dosis máxima recomendada en humanos de 80 mg/día.

La administración oral de clobazam (10, 30 o 75 mg / kg / día) a conejas gestantes durante toda la organogénesis produjo una disminución del peso fetal y un aumento de la incidencia de malformaciones fetales (visceral y esqueléticas) a dosis medias y altas, y un aumento de la mortalidad embrionaria-fetal a la dosis altas. La incidencia de variaciones fetales aumentó con todas las dosis. La dosis más alta probada se asoció con toxicidad materna grave (mortalidad). El NOAEL para toxicidad embriofetal en conejos (10 mg / kg / día) se asoció con exposiciones plasmáticas más bajas a clobazam y N-desmetilclobazam que en humanos a la dosis humana máxima recomendada de 80 mg / día.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Clobazam carece de efectos genotóxicos o tumorigénicos. En un estudio de carcinogénesis, se observó un aumento significativo de adenoma de tiroides de células foliculares en las ratas del grupo de dosis alta (100 mg/kg). Clobazam, al igual que otras benzodiazepinas, produce una activación del tiroides en ratas, que no se ha observado en otras especies (ratones, perros, monos). No se observaron efectos sobre la función tiroidea en el ser humano a dosis clínicamente relevantes (20-80 mg).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sorbitol (E420)
Goma xantana (E415)
Acesulfamo potásico (E950)
Aroma de frambuesa (contiene propilenglicol (E-1520).
Parahidroxibenzoato de propilo sódico (E217)
Parahidroxibenzoato de metilo sódico (E219)
Hidrógeno fosfato disódico dihidrato (para ajustar el pH)
Dihidrógeno fosfato sódico dihidrato (para ajustar el pH)
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años
Una vez abierto, utilizar antes de 28 días

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25 °C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio ámbar herméticos con tapón de plástico a prueba de niños y manipulaciones. El frasco se presenta en un envase de cartón que contiene 1 jeringa de 5 ml con adaptador y un vaso dosificador de 30 ml junto con el prospecto para Silocalm 1 mg/ml y 2 mg/ml suspensión oral.



Jeringa de 5 ml: cada línea de graduación de 1 ml en la jeringa es equivalente a 1 mg de Silocalm en la suspensión oral de 1 mg/ml y a 2 mg de Silocalm en la suspensión oral de 2mg/ml. Las líneas de graduación más pequeñas son de 0,2 ml o 0,2 mg de Silocalm en la suspensión oral de 1mg/ml y a 0,4 mg de Silocalm en la suspensión oral de 2 mg/ml.



Vaso dosificador de 30 ml: cada línea de graduación de 5 ml numerado en el vaso es equivalente a 5 mg de Silocalm en la suspensión oral de 1 mg/ml y a 10 mg de Silocalm en la suspensión oral de 2 mg/ml.

Si tiene alguna pregunta sobre la dosis que debe tomar o cómo utilizar la jeringa, pregunte al farmacéutico.
Tamaños de envases: 100 ml, 150 ml y 250 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Es posible que se formen sedimentos durante la conservación de este producto. Agite el frasco enérgicamente antes de utilizarlo.

El envase de este medicamento contiene una jeringa de dosificación de 5 ml, un adaptador de dosificación y un vaso dosificador de 30 ml.

Cada línea de graduación de 1 ml numerado en la jeringa de 5 ml es equivalente a 1 mg de Silocalm en la suspensión oral de 1 mg/ml y a 2 mg de Silocalm en la suspensión oral de 2 mg/ml.

Para el vaso dosificador de 30 ml, cada línea de graduación de 5 ml en el vaso dosificador de 30 ml es equivalente a 5 mg de Silocalm en la suspensión oral de 1 mg/ml y a 10 mg de Silocalm en la suspensión oral de 2 mg/ml.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ETHYPHARM,
194 Bureaux de la Colline Batiment D 92213

Saint-Cloud Cedex, Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Silocalm 1 mg/ml suspension oral: n° reg: 81524

Silocalm 2 mg/ml suspension oral: n° reg: 81523

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)