

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxcarbazepina Viatris 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Oxcarbazepina Viatris 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxcarbazepina Viatris 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de oxcarbazepina.

Oxcarbazepina Viatris 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG  
Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de oxcarbazepina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido de 300 mg contiene 2,46 mg de lactosa monohidrato.  
Cada comprimido de 600 mg contiene 4,92 mg de lactosa monohidrato.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

300 mg: comprimidos recubiertos con película, oblongos, biconvexos, de color beige con el grabado “OX/300” en un lado y “G/G” en el otro lado. El comprimido tiene una ranura para poder fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

600 mg: comprimidos recubiertos con película, oblongos, biconvexos, de color beige con el grabado “OX/600” en un lado y “G/G” en el otro lado. El comprimido tiene una ranura para poder fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Oxcarbazepina está indicado para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas.

Oxcarbazepina está indicado para ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños a partir de 6 años.

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina se inicia con una dosis clínicamente eficaz administrada en dos tomas. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica del paciente. Cuando oxcarbazepina sustituye a otros medicamentos antiepilépticos, la(s) dosis de lo(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) concomitante(s) debe(n) ser reducida gradualmente al inicio del tratamiento con oxcarbazepina. Durante la terapia combinada, como la carga total de medicamento antiepiléptico del paciente aumenta, puede ser necesario reducir la dosis del medicamento antiepiléptico concomitante y/o aumentar más lentamente la dosis de oxcarbazepina (ver sección 4.5).

### **Monitorización terapéutica de medicamentos**

El efecto farmacoterapéutico de la oxcarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD) de oxcarbazepina (ver sección 5).

La monitorización de los niveles plasmáticos de oxcarbazepina o de MHD no es necesaria de manera rutinaria. Sin embargo, puede ser útil en situaciones en las que se espere una alteración del aclaramiento de MHD (ver sección 4.4). En dichas situaciones, la dosis de oxcarbazepina debe ajustarse (en función de los niveles plasmáticos medidos entre 2 y 4 horas después de la dosis) para mantener los niveles máximos de MHD <35 mg/l.

### *Adultos*

#### Monoterapia

##### **Dosis inicial recomendada**

El tratamiento con oxcarbazepina deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas.

##### **Dosis de mantenimiento**

Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 600 mg/día, cada semana aproximadamente a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 mg/día y 2.400 mg/día.

Los ensayos controlados con monoterapia en pacientes no tratados con medicamentos antiepilépticos mostraron que la dosis de 1.200 mg/día era una dosis efectiva; sin embargo, una dosis de 2.400 mg/día ha demostrado ser efectiva en pacientes refractarios a los que se les cambió el tratamiento de otros medicamentos antiepilépticos a la monoterapia con oxcarbazepina.

##### **Dosis máxima recomendada**

En condiciones hospitalarias controladas, se han alcanzado aumentos posológicos de hasta 2.400 mg/día en 48 horas.

#### Terapia combinada

##### **Dosis inicial recomendada**

El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas.

##### **Dosis de mantenimiento**

Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 600 mg/día, cada semana aproximadamente a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Se han observado respuestas terapéuticas con dosis entre 600 mg/día y 2.400 mg/día.

### **Dosis máxima recomendada**

Dosis diarias de 600 a 2.400 mg/día han mostrado ser efectivas en un ensayo controlado de terapia combinada, aunque la mayoría de pacientes no toleraban la dosis de 2.400 mg/día sin reducir los medicamentos antiepilépticos concomitantes, principalmente debido a efectos adversos relacionados con el SNC. En los ensayos clínicos no se han estudiado de forma sistemática dosis diarias superiores a 2.400 mg/día.

#### *Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)*

Como las dosis se ajustan individualmente, no se necesita una recomendación posológica especial para los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver información más abajo sobre la dosificación en insuficiencia renal).

Es necesaria una estrecha monitorización de los niveles de sodio en pacientes en riesgo de hiponatremia (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En pacientes con alteración hepática ligera a moderada no se requiere un ajuste posológico. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por tanto, se debe tener precaución durante la administración a pacientes con alteración grave (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

En los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), el tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con la mitad de la dosis inicial habitual (300 mg/día), e incrementarse a intervalos mínimos semanales hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2).

El escalado de dosis en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un mayor control.

#### *Población pediátrica*

### **Dosis inicial recomendada**

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 8-10 mg/kg/día administrada en 2 tomas separadas.

### **Dosis de mantenimiento**

En ensayos con terapia combinada, una dosis de mantenimiento de 30-46 mg/kg/día, que se alcanzó a las dos semanas, mostró ser efectiva y bien tolerada en niños. Los efectos terapéuticos se vieron a una dosis de mantenimiento media de aproximadamente 30 mg/kg/día.

### **Dosis máxima recomendada**

Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg/kg/día, cada semana aproximadamente a partir de la dosis inicial, hasta una dosis máxima de 46 mg/kg/día, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2).

Oxcarbazepina está indicado para su uso en niños de 6 años o mayores. La seguridad y la eficacia han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados que incluían aproximadamente 230 niños menores de 6 años (hasta 1 mes). Oxcarbazepina no está recomendada en pacientes menores de 6 años ya que la seguridad y la eficacia no se han demostrado adecuadamente.

Todas las recomendaciones posológicas anteriores (adultos, pacientes de edad avanzada y niños) están basadas en las dosis estudiadas en los ensayos clínicos para todos los grupos de edad. Sin embargo, pueden considerarse dosis iniciales más bajas si se considera apropiado.

#### Forma de administración

Vía oral.

Oxcarbazepina puede tomarse con o sin alimentos.

Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos mitades para facilitar al paciente la deglución del comprimido. Sin embargo, el comprimido no puede dividirse en dosis iguales. Para los niños que no puedan tragar los comprimidos o cuando la dosis requerida no pueda ser administrada utilizando comprimidos, se encuentran disponibles otras formas farmacéuticas que contienen oxcarbazepina.

#### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo, a la eslicarbazepina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### Hipersensibilidad

Se han recibido reacciones de hipersensibilidad de Clase I (inmediatas) que incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema e informes de anafilaxia en el periodo de post-autorización. Se han notificado casos de anafilaxia y angioedema que afectan a la laringe, la glotis, los labios y los párpados en pacientes después de tomar la primera dosis o posteriores de oxcarbazepina. Si el paciente desarrolla estas reacciones después del tratamiento con oxcarbazepina, el tratamiento deberá suspenderse y empezar un tratamiento alternativo.

Debe informarse a los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad (p.ej. reacciones cutáneas graves) con oxcarbazepina (ver sección 4.8).

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo las que afectan a múltiples órganos, pueden también producirse en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar a la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, ya sea individualmente o en conjunto en el contexto de una reacción sistémica (ver sección 4.8). En general, si se producen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, debe retirarse la oxcarbazepina inmediatamente.

##### Efectos dermatológicos

Se han observado muy raramente reacciones dermatológicas graves en relación con el uso de oxcarbazepina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell's) y eritema multiforme. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden requerir hospitalización, ya que estas situaciones pueden amenazar la vida y muy raramente ser fatales. Los casos asociados a oxcarbazepina ocurrieron tanto en niños como en adultos. El tiempo medio de aparición fue de 19 días. Se han observado varios casos aislados de recurrencia de la reacción cutánea grave tras la exposición a oxcarbazepina. Los pacientes que desarrollan una reacción cutánea con oxcarbazepina deben

ser evaluados de inmediato y retirar la oxcarbazepina inmediatamente a menos que la erupción no esté relacionada claramente con el medicamento. En caso de retirada del tratamiento, debe considerarse la sustitución de oxcarbazepina por otro medicamento antiepiléptico para evitar las crisis de retirada. Oxcarbazepina no debe reiniciarse en pacientes que han discontinuado el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.3).

#### Alelo HLA-B\*1502 – en personas de origen chino Han, tailandés y otras poblaciones de Asia

Se ha visto que el HLA-B\*1502 de personas de origen chino Han y tailandés está altamente asociado con el riesgo de desarrollar una reacción dermatológica grave conocida como el síndrome Stevens-Johnson (SSJ)/ necrólisis epidérmica tóxica (NET), cuando se encuentra en tratamiento con carbamazepina. La estructura química de oxcarbazepina es similar a la de carbamazepina, y es posible que pacientes que son positivos para el HLA-B\*1502 pueden estar también en riesgo de SSJ/NET después del tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos datos que sugieren que este tipo de asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia de portadores de HLA-B\*1502 es de un 10% en poblaciones de origen chino Han y tailandés. Siempre que sea posible, estas personas deben someterse a la prueba de detección de este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina o una sustancia activa relacionada químicamente. En caso de que pacientes de este origen den positivo para el alelo HLA-B\*1502, puede considerarse el uso de la oxcarbazepina si se cree que los beneficios superan los riesgos.

Dada la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (p.ej. más de un 15% en Filipinas y Malasia), la realización de las pruebas de detección del alelo HLA-B\*1502 debe ser considerada en pacientes con antecedentes genéticos de las poblaciones de riesgo.

La prevalencia del alelo HLA-B\*1502 es inapreciable en muestras de poblaciones p.ej. de descendientes europeos, africanos, hispanos, y en japoneses y coreanos (<1%).

Las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas en la población que son portadores de un alelo determinado. Dado que una persona tiene dos copias de cada cromosoma, incluso una sola copia del alelo HLA-B\*1502 puede ser suficiente para aumentar el riesgo de SSJ, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

#### Alelo HLA-A\*3101 – poblaciones de descendientes europeos y japoneses

Hay algunos datos que sugieren que el HLA-A\*3101 está asociado con un incremento del riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina incluyendo SSJ, NET, erupciones por medicamentos con eosinofilia (DRESS), o menos grave pustulosis exantemática generalizada (AGEP) y erupción maculopapular, en personas de descendientes europeos y japoneses.

La frecuencia del alelo HLA-A\*3101 varía ampliamente entre la etnicidad de cada población. El alelo HLA-A\*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en la población europea y sobre un 10% en la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A\*3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (principalmente menos graves) del 5,0% en población en general al 26,0% entre individuos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

#### Alelo HLA-A\*3101 – Otros descendientes

La frecuencia de este alelo se estima que es menor al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norte-americanas con algunas excepciones entre el 5 y el 12%. Se han estimado frecuencias por encima del 15% en algunos grupos étnicos en Sudamérica (Argentina y Brasil), Norte

América (Navajos norteamericanos y Sioux y en Sonora Seri mejicanos) y en el Sur de la India (Tamilés Nadu) y entre un 10% y un 15% en otras etnias nativas de estas mismas regiones.

Las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas en la población que son portadores de un alelo determinado. Dado que una persona tiene de dos copias de cada cromosoma, incluso una sola copia del alelo HLA-A\*3101 puede ser suficiente para aumentar el riesgo de SSJ, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

No hay suficientes datos que soporten una recomendación para la realización de las pruebas de detección del HLA-A\*3101 antes de empezar el tratamiento con carbamazepina o compuestos relacionados químicamente.

Para pacientes de descendencia europea o de origen japonés que resultaron positivos para el alelo HLA-A\*3101, el uso de carbamazepina o compuestos relacionados químicamente debe ser considerado si se cree que los beneficios superan los riesgos.

#### Limitaciones de los cribados genéticos

Los resultados de los cribados genéticos nunca deben sustituir a una adecuada vigilancia clínica y control del paciente. Muchos pacientes asiáticos positivos para HLA-B\*1502 y tratados con oxcarbazepina no desarrollarán SJS/TEN y pacientes negativos para HLA-B\*1502 de cualquier etnia pueden desarrollar SJS/TEN. Lo mismo es válido para HLA-A\*3101 con respecto al riesgo de SSJ, NET, DRESS, AGEP o rash maculopapular. No se ha estudiado el desarrollo de estas reacciones adversas cutáneas graves y su morbilidad relacionada debido a otros posibles factores como la dosis de antiepilépticos, adherencia al tratamiento, medicaciones concomitantes, comorbilidades y el grado de monitorización dermatológica.

#### Información para profesionales sanitarios

Si se llevan a cabo las pruebas de presencia del alelo HLA-B\*1502, se recomienda “genotipado HLAB\*1502” de alta resolución. La prueba será positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-B\*1502 y será negativa si no se detectan alelos HLA-B\*1502. Del mismo modo, si se lleva a cabo la prueba de -presencia del alelo HLA-A\*3101, se recomienda “genotipado HLA-A\*3101” de alta resolución. La prueba será positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-A\*3101 y será negativa si no se detectan alelos HLA-A\*3101.

#### Riesgo de agravamiento de las crisis

Se ha notificado riesgo de agravamiento de las crisis con oxcarbazepina. El riesgo de agravamiento de las crisis se ha visto especialmente en niños, pero podría ocurrir también en adultos. En caso de agravamiento de las crisis, se debe discontinuar oxcarbazepina.

#### Hiponatremia

Se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l hasta en un 2,7% de los pacientes tratados con oxcarbazepina, normalmente asintomáticos y que no requieren ajuste terapéutico. La experiencia de los ensayos clínicos indica que los niveles séricos de sodio se normalizan cuando se reduce la dosis, se interrumpe el tratamiento con oxcarbazepina o se trata al paciente de manera conservadora (p.ej., ingesta de líquidos restringida). En pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio (p. ej., síndrome de secreción inadecuada de ADH), o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que reducen los niveles de sodio (p.ej., diuréticos, desmopresina) así como AINES (p.ej., indometacina), deben medirse los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento.

Después se deben medir los niveles séricos de sodio tras dos semanas aproximadamente y luego a intervalos mensuales durante los 3 primeros meses de tratamiento o de acuerdo con las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo son especialmente importantes en pacientes de edad avanzada. En

pacientes que ya estén en tratamiento con oxcarbazepina e inicien tratamiento con medicamentos que disminuyan los niveles de sodio, deben seguirse los mismos controles de sodio. En general, si se producen síntomas clínicos que sugieran una hiponatremia durante el tratamiento con oxcarbazepina (ver sección 4.8) debe considerarse la realización de controles de los niveles séricos de sodio. A los demás pacientes se les puede controlar los niveles séricos de sodio como parte de los análisis de rutina.

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco secundario deben controlarse el peso regularmente para determinar una posible retención de líquidos. En caso de retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca, deben controlarse los niveles séricos de sodio. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una medida importante a tomar. Como oxcarbazepina puede, muy raramente, llevar a un deterioro de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (tales como bloqueo atrioventricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente.

### Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una reacción adversa (“poco frecuentes”, ver sección 4.8) de la oxcarbazepina. Teniendo en cuenta la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo de los niños tras el nacimiento, se recomienda la monitorización de la función tiroidea en el grupo de edad pediátrica mientras estén en tratamiento con oxcarbazepina.

### Función hepática

Se han descrito casos muy raros de hepatitis, que en la mayoría de los casos se resolvieron favorablemente. Cuando se sospeche de una enfermedad hepática, debe evaluarse la función hepática y considerarse la interrupción del tratamiento con oxcarbazepina. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Función renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) durante el tratamiento con oxcarbazepina, especialmente en la dosis de inicio y hasta el ajuste de dosis. Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos de MHD (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Efectos hematológicos

Se han observado informes raros de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con oxcarbazepina durante el periodo de post-autorización (ver sección 4.8).

Se debe considerar la interrupción del tratamiento si se desarrolla cualquier evidencia significativa de depresión de la médula ósea.

### Comportamiento suicida

Se han notificado ideas y comportamientos suicidas en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos ha mostrado un ligero incremento del riesgo de ideas y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo para la oxcarbazepina.

Por lo tanto, se debe monitorizar a los pacientes con el fin de detectar cualquier signo de ideas y comportamientos suicidas y considerar el tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de buscar apoyo médico si estos síntomas aparecen.

### Anticonceptivos hormonales

Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de oxcarbazepina y anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos (ver sección 4.5). Si se usa oxcarbazepina, se recomienda utilizar adicionalmente otros métodos no hormonales de anticoncepción.

### Alcohol

Se debe tener precaución si se consume alcohol durante el tratamiento con oxcarbazepina debido al posible efecto sedante aditivo.

### Retirada

Al igual que todos los medicamentos antiepilépticos, oxcarbazepina debe retirarse gradualmente para minimizar la posibilidad de que se produzca un aumento de la frecuencia de crisis epilépticas.

### Monitorización de los niveles plasmáticos

Aunque la correlación entre la dosis y los niveles plasmáticos de oxcarbazepina y entre los niveles plasmáticos y la eficacia clínica o tolerabilidad son tenues, puede ser útil la monitorización de los niveles plasmáticos en las siguientes situaciones con el objetivo de descartar la falta de adherencia o en situaciones en las que pueda esperarse una alteración del aclaramiento de MHD, incluyendo:

- cambios en la función renal (ver insuficiencia renal en la sección 4.2).
- embarazo (ver secciones 4.6 y 5).
- uso concomitante de medicamentos inductores de las enzimas hepáticas (ver sección 4.5).

### Advertencias 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.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Inducción enzimática**

Oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxi derivativo, MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de los enzimas del citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrolimus), contraceptivos orales (ver más abajo) y otros medicamentos antiepilépticos (como carbamazepina) lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante la tabla resumen de los resultados con otros medicamentos).

*In vitro*, la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de UDP-glucuronil transferasas (no se conocen los efectos en los enzimas específicos de esta familia). Por tanto, *in vivo* es poco probable que tenga efecto sobre medicamentos eliminados principalmente por conjugación a través de la UDP-glucuroniltransferasa. Cuando se inicia el tratamiento con oxcarbazepina o bien se cambia la dosis, pueden pasar 2-3 semanas hasta alcanzar el nuevo nivel de inducción.

En caso de interrupción del tratamiento con oxcarbazepina, puede ser necesario reducir la dosis de la medicación concomitante y debe decidirse mediante monitorización clínica o de los niveles plasmáticos. Probablemente, la inducción disminuirá gradualmente durante las 2 o 3 semanas siguientes a la interrupción del tratamiento.

*Anticonceptivos hormonales:* se ha demostrado que oxcarbazepina influye en los dos componentes, etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG), de un anticonceptivo oral. Los valores medios de la AUC del EE y LNG descendieron un 48-52% y 32-52% respectivamente. En consecuencia, el uso concurrente de oxcarbazepina con anticonceptivos hormonales puede hacer que estos anticonceptivos sean inefectivos (ver sección 4.4). Debe utilizarse otro método contraceptivo fiable.

### **Inhibición enzimática**

La oxcarbazepina y MHD inhiben el CYP2C19. Por tanto, las interacciones pueden aparecer cuando se administran conjuntamente altas dosis de oxcarbazepina con medicamentos metabolizados por el CYP2C19 (p.ej., fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína se incrementaron hasta un 40% cuando se administró oxcarbazepina a dosis por encima de 1.200 mg/día (ver la tabla siguiente resumiendo los resultados con otros anticonvulsivantes). En este caso, puede requerirse una reducción de la fenitoína coadministrada (ver sección 4.2).

### **Medicamentos antiepilépticos e inductores enzimáticos**

Las interacciones potenciales de oxcarbazepina con otros medicamentos antiepilépticos fueron valoradas en ensayos clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores medios de AUC y  $C_{\min}$  se resume en la tabla siguiente:

#### **Resumen de las interacciones de los medicamentos antiepilépticos con oxcarbazepina**

Medicamentos antiepilépticos Coadministrado	Influencia de oxcarbazepina sobre el medicamento antiepiléptico Concentración	Influencia del medicamento antiepiléptico sobre MHD Concentración
Carbamazepina	Disminución del 0 - 22% (30% de aumento del epóxido de carbamazepina)	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Lamotrigina	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14 - 15%	Disminución del 30 - 31%
Fenitoína	Aumento del 0 - 40%	Disminución del 29 - 35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0 - 18%

Los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 y/o UGT (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos/séricos de MHD (29-49 %) en adultos; en niños de 4 a 12 años, el aclaramiento de MHD se aumentó en aproximadamente 35% cuando se administró uno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos en comparación con la monoterapia. La terapia concomitante de oxcarbazepina y lamotrigina se ha asociado con un aumento del riesgo de efectos adversos (náuseas, somnolencia, mareo y dolor de cabeza). Cuando se administran uno o varios medicamentos antiepilépticos conjuntamente con oxcarbazepina, debe considerarse caso por caso la necesidad de un ajuste cuidadoso de la dosis y/o la monitorización de los niveles plasmáticos, sobre todo en pacientes pediátricos tratados concomitantemente con lamotrigina.

No se ha observado autoinducción con oxcarbazepina.

## Otras interacciones con medicamentos

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarina y dextropropoxifeno no tienen efecto sobre la farmacocinética de MHD.

La interacción entre oxcarbazepina e IMAOs es teóricamente posible debido a la relación estructural entre oxcarbazepina y los antidepresivos tricíclicos.

Los pacientes en terapia con antidepresivos tricíclicos se incluyeron en ensayos clínicos y no se observaron interacciones clínicamente relevantes.

La combinación de litio y oxcarbazepina puede provocar un aumento de la neurotoxicidad.

### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

#### Mujeres potencialmente fértiles y medidas anticonceptivas

Oxcarbazepina puede producir un fallo del efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) (ver secciones 4.4 y 4.5). Se debe recomendar a las mujeres potencialmente fértiles el uso de una contracepción altamente efectiva (preferiblemente no hormonal; p. ej.: implantes intrauterinos) mientras estén en tratamiento con oxcarbazepina.

#### Embarazo

#### **Riesgo relacionado con la epilepsia y con los medicamentos antiepilépticos en general:**

En la población que ha estado en tratamiento con politerapia, se ha detectado un aumento de las malformaciones, especialmente en politerapia que incluía valproato.

Además, no debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial para la madre y el feto.

#### **Riesgo relacionado con oxcarbazepina:**

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos). Sin embargo, los datos de oxcarbazepina asociada a malformaciones congénitas son limitados. No hay un aumento del ratio total de malformaciones con oxcarbazepina cuando se compara el ratio observado con la población general (2-3%). De todos modos, con los datos disponibles, no se puede descartar completamente un riesgo teratogénico moderado. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a oxcarbazepina durante el embarazo son contradictorios y no se puede descartar un posible riesgo.

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si una mujer que toma oxcarbazepina se queda embarazada o planea quedar embarazada, el uso de este producto debe ser cuidadosamente reevaluado. Debe administrarse la dosis mínima efectiva y, siempre que sea posible, se preferirá la monoterapia, al menos durante los tres primeros meses de embarazo.
- Durante el embarazo, el tratamiento antiepiléptico efectivo con oxcarbazepina no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad va en detrimento tanto de la madre como del feto.

#### **Monitorización y prevención:**

Algunos medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa de malformación fetal. Se recomienda suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como la eficacia de este suplemento no ha sido probada, debe ofrecerse un diagnóstico prenatal específico incluso para mujeres con tratamiento suplementario de ácido fólico.

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos del metabolito activo de la oxcarbazepina, el derivado 10-monohidroxilado (MHD), puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda una detenida monitorización clínica en mujeres tratadas con oxcarbazepina durante el embarazo para asegurar que se mantiene un control adecuado de las crisis epilépticas. Se debe considerar la determinación de los cambios en las concentraciones plasmáticas del MHD. Si se ha incrementado la dosis durante el embarazo, también se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos del MHD después del parto.

#### **En el recién nacido:**

Se han descrito trastornos hemorrágicos en el recién nacido con medicamentos antiepilépticos inductores hepáticos. Como precaución, debe administrarse vitamina K1 a modo preventivo en las últimas semanas de embarazo y al recién nacido.

#### Lactancia

En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche materna. Hay datos limitados que indican que las concentraciones plasmáticas de MHD en niños lactantes son de 0,2-0,8 µg/ml, lo que corresponde a hasta un 5% de la concentración plasmática de MHD materna. A pesar de que la exposición parece ser baja, no se puede descartar un posible riesgo para el bebé. Por ello, se deberá tener en consideración tanto el beneficio de la lactancia como el riesgo potencial de efectos secundarios para el bebé a la hora de tomar la decisión sobre si dar el pecho durante el tratamiento con oxcarbazepina. En el caso de darle el pecho, el bebé debe ser monitorizado por los posibles efectos adversos tales como somnolencia y un leve aumento de peso.

#### Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos. En ratas, la oxcarbazepina no tuvo efectos sobre la fertilidad. Se observaron efectos en parámetros reproductivos en ratas hembra a dosis de MHD comparables a las dosis en humanos (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La oxcarbazepina tiene un efecto moderado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, alteraciones de la vista, hiponatremia y niveles bajos de consciencia con oxcarbazepina (para la lista completa ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento o relacionados con el ajuste de dosis (más frecuentemente durante la fase de escalado). Los pacientes deben prestar atención al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia son somnolencia, cefalea, mareo, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga y ocurren en más de un 10% de los pacientes.

El perfil de seguridad se basa en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos valorados como relacionados con oxcarbazepina. También se tuvieron en cuenta los informes clínicamente relevantes sobre

eventos adversos procedentes de los programas de uso compasivo y de la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se listan mediante el Sistema de Clasificación de Órganos MedDRA (MedDRA SOCs).

Lista tabulada de reacciones adversas

Estimación de la frecuencia\*: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ .

Dentro de cada clasificación de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Raras:	Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia.
Poco frecuentes:	Leucopenia.
Muy raras:	Trombocitopenia.
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Reacciones anafilácticas.
Muy raras:	Hipersensibilidad <sup>#</sup> .
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuente:	Aumento de peso.
Poco frecuentes:	Hipotiroidismo.
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	Hiponatremia <sup>†</sup> .
Raras:	Síndrome de secreción inadecuada de ADH con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareo, disminución de la osmolalidad en el suero (sangre), vómitos, cefaleas, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Agitación (p. ej., nerviosismo), labilidad afectiva, estado confusional, depresión, apatía.
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy Frecuentes:	Somnolencia, cefalea, mareo.
Frecuentes:	Ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, trastornos del habla (incluyendo disartria); más frecuente durante la fase de escalado de dosis de oxcarbazepina.
<b>Trastornos oculares</b>	
Muy Frecuentes:	Diplopía.
Frecuentes:	Visión borrosa, alteraciones visuales.
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Vértigo.
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy raras:	Bloqueo auriculoventricular, arritmia.
<b>Trastornos vasculares.</b>	
Poco frecuentes:	Hipertensión.
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Vómitos, náuseas.
Frecuentes:	Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento.
Muy raras:	Pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa.
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	

Muy raras:	Hepatitis.
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Exantema, alopecia, acné.
Poco frecuentes:	Urticaria.
Raras:	Síndrome de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG).
Muy raras:	Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme (ver sección 4.4).
<b>Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo</b>	
Raras:	Se ha documentado una disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamientos a largo plazo con oxcarbazepina. Aunque no se ha identificado el mecanismo por el cual la oxcarbazepina afecta al metabolismo óseo.
Muy raras:	Lupus eritematoso sistémico.
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy Frecuentes:	Fatiga.
Frecuentes:	Astenia.
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Poco frecuentes:	Aumento de enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.
Raras:	Disminución de la T4 (con importancia clínica poco clara).
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Poco frecuentes:	Caídas.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

# Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por rasgos tales como rash, fiebre. Otros órganos o sistemas podrían verse afectados como el sistema sanguíneo o linfático (por ejemplo, eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), hígado (por ejemplo, hepatitis, pruebas anormales de función hepática), músculos y articulaciones (por ejemplo, inflamación de las articulaciones, mialgia, artralgia), sistema nervioso (por ejemplo, encefalopatía hepática), riñones (por ejemplo, fallo renal, nefritis intersticial, proteinuria), pulmones (por ejemplo, edema pulmonar, asma, broncoespasmos, enfermedad pulmonar intersticial, disnea), angioedema.

†Se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l hasta en un 2,7 % de los pacientes tratados con oxcarbazepina con una categoría de “frecuentes” (ver sección 4.4). En la mayoría de los casos, la hiponatremia es asintomática y no requiere ajuste terapéutico.

Muy raramente la hiponatremia va asociada a signos y síntomas tales como crisis epilépticas, encefalopatía, nivel de conciencia bajo, confusión (ver también “Trastornos del sistema nervioso” para consultar otros efectos adversos), trastornos de la visión (por ejemplo, visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos y náuseas. En general, los bajos niveles séricos de sodio ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento con oxcarbazepina, aunque hubo pacientes que tuvieron por primera vez un nivel sérico de sodio <125 mmol/l más de 1 año después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

#### Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en los niños fue similar al observado en la población adulta (ver sección 5.1).

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9. Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima ingerida fue de aproximadamente 48.000 mg.

### Síntomas:

Afecciones del balance electrolítico y de fluidos: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, hiperquinesia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.

Exploraciones complementarias: depresión del ritmo respiratorio, prolongación QTc.

Trastornos del sistema nervioso: adormecimiento y somnolencia, mareo, ataxia y nistagmos, temblor, alteraciones en la coordinación (coordinación anormal), convulsiones, dolor de cabeza, coma, pérdida de conciencia, disquinesia.

Trastornos psiquiátricos: agresión, agitación, estado confusional.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

### Tratamiento

No existe antídoto específico. Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según proceda. Se debe considerar la eliminación del medicamento por lavado gástrico y/o inactivación mediante carbón activado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de carboxamida, código ATC: N03AF02

#### Mecanismo de acción

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito MHD (ver Sección 5.2). El mecanismo de acción de oxcarbazepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden también contribuir a los efectos anticonvulsivantes. No se hallaron interacciones significativas con receptores moduladores ni con neurotransmisores cerebrales.

#### Efectos farmacodinámicos

En animales, oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD), son anticonvulsivantes potentes y eficaces. En roedores, protegen frente a las crisis tonicoclónicas generalizadas y, en menor grado, de las crisis clónicas; también eliminan o reducen la frecuencia de crisis epilépticas parciales que se repiten de forma crónica en los monos Rhesus con implantes de aluminio. No se observó tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsivante) en las crisis tonicoclónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente con oxcarbazepina o MHD durante 5 días o 4 semanas, respectivamente.

#### Estudios farmacodinámicos/eficacia

Se ha realizado en la India un estudio prospectivo, abierto, multicéntrico, no comparativo, de 24 semanas de observación posterior a la comercialización. De una población de estudio de 816 pacientes, 256 pacientes pediátricos (de 1 mes a 19 años) con convulsiones tónico-clónicas generalizadas (ya sean secundarias o primarias) fueron tratados con oxcarbazepina en monoterapia. La dosis inicial de oxcarbazepina para pacientes >6 años fue de 8 a 10 mg/kg/día administrada en 2 dosis divididas. Para los 27 sujetos de 1 mes a 6 años, el rango de dosis para la dosis inicial fue de 4,62 a 27,27 mg/kg/día y de 4,29

a 30,00 mg/kg/día de dosis de mantenimiento. El punto final primario fue la reducción en la frecuencia de las convulsiones desde el inicio en la semana 24. En el grupo de edad de 1 mes a 6 años (n=27) el número de convulsiones cambió de 1 [rango] [1-12] a 0 [0-2], en el grupo de edad de 7 años a 12 años (n=77) la frecuencia cambió de 1 [1-22] a 0 [0-1] y en el grupo de edad de 13 a 19 años (n=152), la frecuencia cambió de 1 [1-32] a 0 [0-3].

### Población pediátrica

No se identificaron problemas específicos de seguridad en los pacientes pediátricos. Los datos que respaldan el beneficio/riesgo del estudio sobre niños menores de 6 años no son concluyentes (ver sección 4.2).

En base a los datos de los ensayos controlados aleatorios, no se recomienda el uso de oxcarbazepina en niños menores de 6 años, ya que la seguridad y la eficacia no se han demostrado adecuadamente (ver sección 4.2).

Se realizaron dos estudios de eficacia aleatorizados, de evaluador ciego y con dosis controladas (Estudio 2339 y Estudio 2340) en pacientes pediátricos de 1 mes a <17 años de edad (n=31 pacientes de 6 a <17 años; n=189 pacientes con edad <6 años). Además, se realizaron una serie de estudios abiertos que incluyeron niños. En general, el perfil de seguridad de oxcarbazepina en niños más pequeños (<6 años) fue similar al de los niños mayores (≥6 años). Sin embargo, en algunos estudios en niños más pequeños (<4 años) y niños mayores (≥4 años), se observó una diferencia ≥5 veces en la proporción de pacientes con convulsiones (7,9% vs 1,0%, respectivamente) y estado epiléptico (5% vs 1%, respectivamente).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración oral de oxcarbazepina, esta se absorbe completamente y es ampliamente metabolizada a su metabolito farmacológicamente activo (MHD).

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de oxcarbazepina a hombres voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de  $C_{m\acute{a}x}$  de MHD fue de 34  $\mu\text{mol/l}$ , con un  $t_{m\acute{a}x}$  mediano correspondiente de 4,5 horas.

En un estudio de balance de masas en humanos, solo el 2% de la radioactividad total en plasma se atribuyó a oxcarbazepina inalterada, aproximadamente un 70% a MHD y el resto a metabolitos secundarios menores que fueron eliminados rápidamente.

Los alimentos no afectan a la velocidad y grado de absorción de oxcarbazepina; por tanto, oxcarbazepina puede tomarse con o sin alimentos.

### Distribución

El volumen aparente de distribución de MHD es de 49 litros.

Aproximadamente el 40% de MHD se fija a proteínas séricas, principalmente a albúmina. La unión no depende de la concentración sérica en el rango terapéuticamente relevante. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la  $\alpha 1$ -glicoproteína ácida.

Tanto la oxcarbazepina como el MHD atraviesan la placenta. Las concentraciones en el plasma materno y neonatal fueron similares en un caso.

### Biotransformación

Los enzimas citosólicos del hígado transforman rápidamente la oxcarbazepina en MHD, responsable principal del efecto farmacológico de oxcarbazepina. MHD es metabolizado adicionalmente por conjugación con el ácido glucurónico. Cantidades menores (4% de la dosis) son oxidadas al metabolito farmacológicamente inactivo (10,11-dihidroxiderivado, DHD).

### Eliminación

Oxcarbazepina se elimina del organismo en su mayor parte en forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Más del 95% de la dosis aparece en orina con menos del 1% como oxcarbazepina inalterada. Menos del 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal.

Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta en orina, como glucuronidos de MHD (49%), o como MHD inalterado (27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente el 3% de la dosis y los conjugados de la oxcarbazepina el 13% de la dosis.

La oxcarbazepina se elimina rápidamente del plasma con una semivida aparente de 1,3 a 2,3 horas. Por el contrario, la semivida plasmática aparente de MHD es en promedio, de  $9,3 \pm 1,8$  h.

### Linealidad y proporcionalidad de dosis

En pacientes en los que se administra oxcarbazepina dos veces al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de MHD se alcanzan en 2 o 3 días. En estado estacionario, la farmacocinética de MHD es lineal y proporcional a la dosis en el rango posológico de 300 a 2400 mg/día.

### Poblaciones especiales

#### **Pacientes con alteración hepática**

La farmacocinética y el metabolismo de oxcarbazepina y MHD se evaluaron en voluntarios sanos y en individuos con alteración hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La alteración hepática leve a moderada no afectó a la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave.

#### **Pacientes con alteración renal**

Existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de MHD. Cuando oxcarbazepina se administra en una dosis única de 300 mg, en pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min.) la semivida de eliminación de MHD se prolonga en un 60-90% (16 a 19 horas) con el correspondiente aumento de AUC al doble comparado con adultos con función renal normal (10 horas).

#### **Población pediátrica**

En ensayos clínicos en pacientes pediátricos se evaluó la farmacocinética de la oxcarbazepina tras la administración de una dosis diaria única en un rango de 10 a 60 mg/kg. Se ha observado una reducción del aclaramiento de MHD ajustado al peso a medida que la edad y el peso aumentan, acercándose al de los adultos. El valor del aclaramiento medio ajustado al peso en niños de 4 a 12 años es aproximadamente un 40% mayor que en los adultos. Como consecuencia, se prevé que la exposición de MHD en estos niños será dos tercios de la de los adultos tratados con una dosis similar ajustada al peso. Al aumentar el peso, en aquellos pacientes de 13 años o mayores, el aclaramiento de MHD ajustado al peso se prevé que llegue al de los adultos.

#### **Embarazo**

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos de MHD puede disminuir gradualmente durante el embarazo (ver sección 4.6).

### **Pacientes de edad avanzada**

Tras la administración de dosis únicas (300 mg) y dosis múltiples (600 mg/día) de oxcarbazepina a voluntarios de edad avanzada (de 60 a 82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de AUC de MHD fueron de un 30 a un 60% mayores que en voluntarios más jóvenes (de 18 a 32 años). La comparación del aclaramiento de creatinina en voluntarios jóvenes y en voluntarios pacientes de edad avanzada, indicó que la diferencia era debida a un menor aclaramiento de creatinina relacionado con la edad. No son necesarias recomendaciones posológicas especiales ya que las dosis terapéuticas se ajustan de forma individual.

### **Sexo**

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o pacientes de edad avanzada relacionadas con el sexo.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos revelaron que no existen riesgos especiales en humanos en base a los estudios de seguridad farmacológica, y de genotoxicidad efectuados con oxcarbazepina y con el metabolito farmacológicamente activo, el monohidroxiderivado (MHD).

Se observó evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no en estudios en ratones o perros.

#### Inmunotoxicidad

Los tests inmunoestimulatorios en ratones mostraron que MHD (y en menor grado, oxcarbazepina) puede inducir hipersensibilidad retardada.

#### Mutagenicidad

Oxcarbazepina aumentó la frecuencia de mutagenicidad en un test *in vitro* de Ames en ausencia de activación metabólica en una de cada cinco cepas. Oxcarbazepina y MHD produjeron aumentos en aberraciones cromosomales y/o poliploidía en ovario en hámsteres chinos en test *in vitro* en ausencia de activación metabólica. MHD fue negativo en el test de Ames y no se encontró actividad mutagénica ni clastogénica ni con oxcarbazepina ni MHD en células de hámsteres chinos V79 *in vitro*. En un ensayo *in vitro* de médula ósea en ratas, oxcarbazepina y MHD fueron ambos negativos para efectos clastogénicos o aneugénicos (formación de micronúcleos).

#### Toxicidad para la reproducción

En estudios realizados con ratas, la fertilidad en ambos sexos no se vio afectada por la oxcarbazepina a dosis orales de hasta 150 mg/kg/día, dosis que no tienen margen de seguridad. Se observó trastorno del ciclo estral y un número reducido de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en hembras con dosis de MHD comparables a las de humanos (ver sección 4.6).

Los estudios estándar de toxicidad para la reproducción en roedores y conejos revelaron efectos, tales como aumentos en la incidencia de mortalidad embrio-fetal y/o un cierto retraso en el crecimiento pre y postnatal de las crías a niveles de dosis tóxicos para la madre. Se produjo un aumento de malformaciones fetales en rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embrio-fetal, realizados con oxcarbazepina o con MHD, a dosis que también causaron toxicidad materna (ver sección 4.6).

#### Carcinogenicidad

En los estudios de carcinogénesis, se observó inducción de tumores hepáticos (ratas y ratones), testiculares y de células granulosas del tracto genital femenino (ratas) en los animales tratados. La aparición de tumores

hepáticos fue muy probablemente una consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto inductor que, aunque no puede excluirse, es débil o está ausente en los pacientes tratados con oxcarbazepina. Los tumores testiculares pueden haber sido inducidos por un aumento en la concentración de hormona luteinizante. Debido a la ausencia de tal aumento en humanos, estos tumores son considerados como carentes de relevancia clínica. En el estudio de carcinogenicidad con MHD en ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de tumores en las células granulosas del tracto genital femenino (cérvix y vagina). Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición comparables a los niveles de exposición esperados en humanos. El mecanismo por el cual se desarrollan estos tumores no ha sido aclarado completamente, pero puede estar relacionado con el aumento de los niveles de estradiol específicos de las ratas. No está clara la relevancia clínica de estos tumores.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Crospovidona

Hipromelosa

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Óxido de hierro negro (E 172)

Hipromelosa

Lactosa monohidrato

Macrogol 4000

Óxido de hierro rojo (E 172)

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

30 meses.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster transparente de PVC-PVdC/ aluminio.

Envases con 10, 20, 30, 50, 60, 100, 200 comprimidos recubiertos con película.

Frasco de comprimidos de polipropileno con tapa de polietileno a prueba de manipulación y fuelle de polietileno opcional.

Envases con 100, 200, 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial de eliminación.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart, Dublín 15  
Dublín  
Irlanda

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Oxcarbazepina Viartis 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 68674

Oxcarbazepina Viartis 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 68675

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

Fecha de la primera autorización: 23/abril/2007

Fecha de la última renovación: 30/noviembre/2011

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

10/2022