

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxcarbazepina Teva 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG.  
Oxcarbazepina Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 300, 600 mg de oxcarbazepina.

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película contiene 17.50 mg, 35.00 mg de lactosa monohidrato y 0.032, 0.065 mg de laca de aluminio amarillo anaranjado (E110).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Oxcarbazepina Teva 300 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con forma de cápsula de color amarillo a amarillo oscuro, ranurados en ambos lados y grabados por una cara con "9" en un lado de la ranura y "3" en el otro y por la otra cara grabado con "72" en un lado y "82" en el otro.

La ranura es solamente para facilitar la ruptura del comprimido si tiene dificultad para tragarlo entero, pero no para dividirlo en dosis iguales.

Oxcarbazepina Teva 600 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimidos recubiertos con forma de cápsula de color amarillo a amarillo oscuro, ranurados en ambos lados y grabados por una cara con "9" en un lado de la ranura y "3" en el otro y por la otra cara grabado con "72" en un lado de la ranura y "83" en el otro.

La ranura es solamente para facilitar la ruptura del comprimido si tiene dificultad para tragarlo entero, pero no para dividirlo en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Oxcarbazepina está indicada para ser utilizada en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### sología

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 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 fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales 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 con 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 fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Se han observado respuestas terapéuticas con dosis de 600 a 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 <30 ml/min) (ver a continuación información 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)

#### 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).

#### 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 dos 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 fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse a razón de 10 mg/kg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales 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 indicada para su uso en niños desde los 6 años de edad. Se ha evaluado la seguridad y la eficacia en ensayos clínicos controlados con aproximadamente 230 niños menores de 6 años (hasta 1 mes de edad). Oxcarbazepina no se recomienda en niños de menos de 6 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido adecuadamente demostradas.

Todas las recomendaciones posológicas anteriores (adultos, ancianos 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

Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos mitades, lo que permite al paciente tragar más fácilmente el comprimido. Sin embargo, el comprimido no puede dividirse en dosis iguales. Para los niños que no pueden tragar los comprimidos o que requieren dosis que no pueden ser administradas utilizando los mismos, se dispone de Oxcarbazepina suspensión oral.

Oxcarbazepina puede tomarse con o sin alimentos.

### 4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a 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 en el período post-comercialización reacciones de hipersensibilidad de Clase I (inmediato) incluyendo erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Casos de anafilaxia y angioedema de laringe, glotis, labios y párpados en pacientes después de tomar la primera o posteriores dosis de oxcarbazepina. Si un paciente desarrolla estas reacciones después del tratamiento con oxcarbazepina, el medicamento debe suspenderse y comenzar 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, incluidas las reacciones de hipersensibilidad multiorgánicas, pueden también producirse en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar a la piel, al hígado, al sistema circulatorio y linfático o a otros órganos, tanto de manera individual como conjuntamente en el contexto de una reacción sistémica. En general, si se producen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, debe retirarse oxcarbazepina inmediatamente.

#### Reacciones dermatológicas

Se han descrito muy raramente casos de reacciones dermatológicas graves asociados con el uso de oxcarbazepina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema multiforme. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización ya que dichas reacciones pueden ser amenazantes para la vida y en casos muy raros pueden tener un pronóstico fatal. Los casos asociados a oxcarbazepina pueden producirse tanto en niños como en adultos. El tiempo medio de aparición fue de 19 días. Se describieron algunos casos aislados de recurrencia de reacciones cutáneas graves cuando se volvían a tratar con oxcarbazepina. Los pacientes que desarrollen una reacción cutánea con oxcarbazepina deberán ser evaluados en seguida y el tratamiento con oxcarbazepina deberá interrumpirse inmediatamente a menos que la erupción cutánea esté claramente no relacionada con el medicamento. En caso de interrupción del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de sustituir oxcarbazepina por otro medicamento antiepiléptico con el fin de evitar crisis de retirada. El tratamiento con oxcarbazepina no debe reiniciarse en aquellos pacientes que han interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3)

#### Alelo HLA-B\*1502 – en poblaciones chinas Han, tailandesas y otras poblaciones asiáticas

En individuos de origen chino Han y de origen tailandés con el alelo HLA-B\*1502 se ha demostrado una asociación importante con el riesgo de desarrollar las reacciones cutáneas graves conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La estructura química de la oxcarbazepina es similar a la de la carbamazepina, y es posible que los pacientes que son positivos para el alelo HLA-B\* 1502 también pueden tener riesgo de padecer SSJ después del tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos resultados que sugieren que dicha asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia de portadores del alelo HLA-B\* 1502 es de un 10% en poblaciones chinas Han y tailandesa. Siempre que sea posible, se debe examinar a estos individuos este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina o una sustancia activa químicamente relacionada. Si los pacientes de estos orígenes dieran positivos para el alelo HLA-B\* 1502, se podría considerar el uso de oxcarbazepina si se piensa que los beneficios superan los riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ej. por encima del 15 % en Filipinas y Malasia), de podría considerar llevar a cabo pruebas genéticas en poblaciones de riesgo para la presencia de HLA-B\* 1502 puede ser considerado.

La prevalencia del alelo HLA-B\* 1502 es insignificante, por ejemplo en descendientes de europeos, africanos, poblaciones de hispanos muestreadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

Las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas en la población que son portadoras 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 SJS, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

#### Alelo HLA-A\*3101 – Descendientes de europeos y poblaciones japonesas

Hay algunos resultados que sugieren que el alelo HLA-A\* 3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y la japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A\* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A\* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% en la población japonesa.

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

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

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 portadoras 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 SJS, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para realizar un screening del alelo HLA-A\* 3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si se sabe que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA-A\* 3101, se puede considerar el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, 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 SJS, TEN, 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

HLA-B\*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\*310.

#### 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

Hasta en un 2,7 % de los pacientes tratados con oxcarbazepina se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l, 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., restricción de líquidos). En pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio (por 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. Posteriormente se deben medir los niveles de sodio sérico 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 deben aplicarse especialmente en ancianos. 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 sodio sérico. 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 de sodio sérico. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una medida importante a tomar. Los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción cardíaca (p.ej. bloqueo aurículo-ventricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente, ya que oxcarbazepina puede, en casos muy raros, conllevar un deterioro de la conducción cardíaca.

#### Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una reacción adversa (de frecuencia “no conocida”, 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 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 sección 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

Durante la experiencia post-comercialización se ha observado casos muy raros de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con oxcarbazepina (ver sección 4.8.).

Deberá considerarse una interrupción del tratamiento si hay alguna evidencia de aparición de desarrollo significativo de depresión de médula ósea.

#### Comportamiento suicida

Se ha notificado pensamiento y comportamiento suicidas en pacientes que reciben tratamiento con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo también muestra un pequeño aumento del riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas. No se conoce el mecanismo de este riesgo y con los datos disponibles no se descarta la posibilidad de un riesgo aumentado para la oxcarbazepina. Por consiguiente, los pacientes deben ser monitorizados en cuanto a los signos de pensamiento y comportamiento suicidas y debe considerarse un tratamiento adecuado. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de buscar atención médica si aparecen signos de pensamiento o comportamiento suicidas.

#### 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 sinérgico.

#### Retirada

Al igual que con otros 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 sección 4.6 y 5).
- uso concomitante de medicamentos inductores de las enzimas hepáticas (ver sección 4.5).

#### Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene laca de aluminio amarillo anaranjado (E110) y puede causar reacciones alérgicas.

Este medicamento contiene menos de 23 mg (1 mmol) de sodio por comprimido recubierto con película, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

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

#### Inducción enzimática

Oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxiderivado, MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de los enzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450, responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores (p.ej. ciclosporina, tacrolimus), anticonceptivos orales (ver más adelante) y algunos otros medicamentos antiepilépticos (p.ej.

carbamazepina), lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros antiepilépticos).

*In vitro*, oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de UDP-glucuroniltransferasas (no se conocen los efectos en enzimas específicas de esta familia). Por lo tanto, oxcarbazepina y MHD *in vivo* pueden tener un efecto inductor leve sobre el metabolismo de medicamentos eliminados principalmente por conjugación a través de UDPglucuroniltransferasas. Al iniciar el tratamiento con oxcarbazepina o al cambiar la dosis, es posible que el nuevo nivel de inducción se alcance tras 2 ó 3 semanas.

Si se interrumpe el tratamiento con oxcarbazepina, puede ser necesario reducir la dosis de las medicaciones concomitantes, y ésta debe decidirse en base a la monitorización clínica y/o a la monitorización de los niveles plasmáticos. Es posible que la inducción disminuya de manera gradual durante 2 ó 3 semanas tras la interrupción del tratamiento.

*Anticonceptivos hormonales* oxcarbazepina demostró tener influencia sobre los dos componentes de un anticonceptivo oral, etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG). Los valores medios de AUC de EE y LNG disminuyeron entre un 48-52% y 32-52%, respectivamente. Por tanto, el uso concomitante de oxcarbazepina y anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos (ver sección 4.4). Deberá utilizarse otro método anticonceptivo fiable.

#### Inhibición enzimática

La oxcarbazepina y MHD inhiben el CYP2C19. Por tanto, pueden aparecer interacciones cuando se administran conjuntamente altas dosis de oxcarbazepina con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C19 (p.ej. fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta en un 40 % cuando se administró oxcarbazepina a dosis superiores a 1.200 mg/día (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros anticonvulsivantes). En este caso, es posible que se necesite una reducción de la dosis de la fenitoína administrada concomitantemente (ver sección 4.2.).

#### Medicamentos antiepilépticos

Las interacciones posibles de oxcarbazepina con otros medicamentos antiepilépticos fueron valoradas en ensayos clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores medios de AUC y C<sub>mín</sub> se resumen en la siguiente tabla:

<i>Resumen de las interacciones de los medicamentos antiepilépticos con oxcarbazepina</i>		
Medicamentos antiepilépticos coadministrados	Influencia de oxcarbazepina sobre la concentración del medicamento antiepiléptico	Influencia del medicamento antiepiléptico sobre la concentración de MHD
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
Fenobarbitona	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%

En adultos los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 (p.ej., carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos de MHD (29-40%); en niños de 4 a 12 años, el aclaramiento de MHD aumentó aproximadamente en un 35 %, comparado con la monoterapia, al administrar uno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. El tratamiento concomitante de oxcarbazepina y lamotrigina se ha asociado con un aumento del riesgo de efectos adversos (nauseas, somnolencia, mareo y cefalea). Cuando se administran concomitantemente uno o varios medicamentos antiepilépticos con oxcarbazepina, se tendrá en cuenta caso por caso, un ajuste meticuloso de la dosis y/o monitorización de



los niveles plasmáticos, sobre todo en pacientes pediátricos tratados concomitantemente con lamotrigina.

No se ha observado autoinducción con oxcarbazepina.

#### Interacciones con otros fármacos

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

La interacción entre oxcarbazepina e inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs) es teóricamente posible debido a una relación estructural de oxcarbazepina con los antidepresivos tricíclicos.

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos 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 anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) (ver sección 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 la 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.

###### *Teniendo en cuenta estos datos:*

- Si una mujer en tratamiento con oxcarbazepina quedase embarazada o planease quedarse embarazada, el uso de este producto debe reevaluarse cuidadosamente. Deben administrarse entonces dosis mínimas eficaces y debe administrarse preferiblemente como monoterapia siempre que sea posible al menos durante los tres primeros meses de embarazo.
- Durante el embarazo, no debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz con oxcarbazepina, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial para la madre y el feto.

###### *Monitorización y prevención:*

Algunos medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a un déficit de ácido fólico, posible causa de anomalía fetal. Se recomienda un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Dado que la eficacia de estos suplementos no está probada, debe ofrecerse un diagnóstico prenatal específico, incluso para mujeres con un tratamiento suplementario de ácido fólico.

Los datos de un número limitado de mujeres, indican que los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina, el derivado 10 monohidroxi (MHD), puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda monitorizar cuidadosamente la respuesta clínica en mujeres en tratamiento con

oxcarbazepina durante el embarazo para asegurar que se mantiene una dosificación adecuada y controlada. Se debe considerar la determinación de los cambios en las concentraciones plasmáticas de MHD. Si se ha aumentado la dosis durante el embarazo, en el post-parto se debe considerar también la monitorización de los niveles plasmáticos de MHD.

#### *En el recién nacido:*

Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato con medicamentos antiepilépticos inductores hepáticos. Como precaución debe administrarse Vitamina K<sub>1</sub> como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato.

#### Lactancia

En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche materna. Se halló una proporción de concentración en leche/plasma de 0,5 para ambos. Los efectos en el niño expuesto a oxcarbazepina por esta vía son desconocidos. Por lo tanto, oxcarbazepina no debe ser utilizada durante la lactancia.

#### Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos.

En ratas hembra, la oxcarbazepina no tuvo efectos sobre la fertilidad. Se observaron efectos menores en parámetros reproductivos en ratas hembra sólo a la dosis más alta de MHD.

### **4.7. Efectos 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, mareos, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga y ocurrieron en más de un 10% de los pacientes.

El perfil de efectos no deseados por sistema orgánico se basa en las reacciones adversas de los ensayos clínicos valorados como relacionados con oxcarbazepina. También se tuvieron en cuenta los informes clínicamente relevantes sobre efectos adversos procedentes de los programas de uso compasivo y de la experiencia postcomercialización.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia desconocida (no puede estimarse su frecuencia con los datos disponibles).

Dentro de cada clasificación del Sistema de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada intervalo de frecuencia, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
<i>Poco Frecuentes</i>	Leucopenia
<i>Muy raras</i>	Trombocitopenia
<i>Desconocidas</i>	Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis,

	pancitopenia, neutropenia
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	
<i>Muy raras</i>	Hipersensibilidad
<i>Desconocidas</i>	Reacciones anafilácticas
<u>Trastornos endocrinos</u>	
<i>Desconocidas</i>	Hipotiroidismo
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	
<i>Frecuentes</i>	Hiponatramia
<i>Muy raras</i>	Hiponatremia asociada con signos y síntomas tales como crisis epilépticas, encefalopatía, disminución del nivel de consciencia, confusión (ver también trastornos del Sistema Nervioso para otros efectos adversos), trastornos de la visión (p.ej., visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos, náuseas <sup>†</sup>
<i>Desconocidas</i>	síndrome de secreción inadecuada de HAD con signos y síntomas de letargia, náuseas, mareos, disminución de la osmolaridad del serum (Sangra), vómitos, dolor de cabeza, estado confusional u otros signos y síntomas neurológicos.
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	
<i>Frecuentes</i>	Agitación (p.ej. nerviosismo), labilidad afectiva, estado de confusión, depresión, apatía
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	
<i>Muy Frecuentes</i>	Somnolencia, cefalea, mareo
<i>Frecuentes</i>	Ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia
<i>Desconocidas</i>	Habla desordenada (incluyendo disartria); más frecuente durante la fase de escalado de dosis de Oxcarbazepina
<u>Trastornos oculares</u>	
<i>Muy Frecuentes</i>	Diplopía
<i>Frecuentes</i>	Visión borrosa, alteraciones visuales
<u>Trastornos del oído y del laberinto</u>	
<i>Frecuentes</i>	Vértigo
<u>Trastornos cardíacos</u>	
<i>Muy raras</i>	Bloqueo aurículo-ventricular, arritmia
<u>Trastornos vasculares</u>	
<i>Desconocidas</i>	Hipertensión
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	
<i>Muy Frecuentes</i>	Vómitos, náuseas,
<i>Frecuentes</i>	Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
<i>Muy raras</i>	Pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa
<u>Trastornos hepatobiliares</u>	
<i>Muy raras</i>	Hepatitis
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	
<i>Frecuentes</i>	Exantema, alopecia, acné
<i>Poco frecuentes</i>	Urticaria
<i>Muy raras</i>	Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme (ver sección 4.4)
<i>Desconocidas</i>	Rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**; pustulosis

	exantemática generalizada aguda (AGEP)**
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
<i>Muy raras</i>	Lupus eritematoso sistémico
<i>Desconocidas</i>	Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con Oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual Oxcarbazepina afecta al metabolismo óseo.
<i>Transtornos generales y en el lugar de administración</i>	
<i>Muy Frecuentes</i>	Fatiga
<i>Frecuentes</i>	Astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	
<i>Poco frecuentes</i>	Aumento de enzimas hepáticos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
<i>Desconocidas</i>	Aumento de T4 (Con una significación clínica no clara)
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>	
<i>Desconocidas</i>	Caídas

\*de acuerdo a la clasificación de frecuencias CIOMS III.

†Durante el uso de oxcarbazepina, se puede desarrollar muy raramente, hiponatremia clínicamente significativa (sodio <125 mmol/l). Generalmente, ocurre durante los 3 primeros meses del tratamiento con oxcarbazepina, aunque ha habido pacientes que han tenido por primera vez un valor de sodio en sangre <125 mmol/l tras más de un año del inicio del tratamiento (ver sección 4.4.).

\*\*Reacciones adversas graves de notificaciones espontáneas y de casos de la literatura (frecuencia no conocida): Las siguientes reacciones adversas graves se han derivado de la experiencia post-comercialización con Oxcarbazepina a través de la notificación espontánea de casos y de casos de la literatura. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de una manera fiable su frecuencia la cual se clasifica como no conocida.

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

#### 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 descrito casos aislados de sobredosis. La dosis máxima ingerida fue de aproximadamente 48.000 mg.

### Signos y 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 nistagmus, 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. Código ATC: N03A F 02

#### Efectos farmacodinámicos

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, el incremento de la conductancia de potasio y la 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.

En animales, oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, son anticonvulsivantes potentes y eficaces. En roedores, protegen frente a las crisis tónico-clónicas 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 tónico-clónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente con oxcarbazepina o MHD durante 5 días ó 4 semanas, respectivamente.

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) se trataron con oxcarbazepina en monoterapia. La dosis inicial de oxcarbazepina para todos los pacientes > 6 años fue de 8-10 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 13-19 años (n = 152), la frecuencia cambió de 1 [1-32] a 0 [0-3]. No se identificaron problemas específicos de seguridad en los pacientes pediátricos. Los datos que respaldan el beneficio / riesgo del estudio con respecto a los niños menores de 6 años no son concluyentes (ver sección 4.2). Sobre la base de 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).

#### Población pediátrica

Se realizaron dos ensayos de eficacia aleatorizados, ciego (evaluador), con dosis controladas (Ensayo 2339 y Ensayo 2340) en pacientes pediátricos de 1 mes a <17 años de edad (n = 31 pacientes de 6 a <17 años; n = 189 pacientes de edad <6 años de edad). Además, se realizaron una serie de ensayos abiertos que incluyeron niños inscritos. En general, el perfil de seguridad de oxcarbazepina en niños más pequeños (<6 años) fue similar al de los niños mayores ( $\geq 6$  años). Sin embargo, en algunos estudios en niños más pequeños (<4 años) y niños mayores ( $\geq 4$  años), se observó una diferencia  $\geq 5$  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, la oxcarbazepina 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  $C_{\max}$  de MHD fue de 34  $\mu\text{mol/l}$ , con un  $t_{\max}$  medio correspondiente de 4,5 horas.

En un estudio de balance de masas en humanos, sólo 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, 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.

Oxcarbazepina y MHD, atraviesan la placenta. Las concentraciones plasmáticas de MHD en la madre y el neonato fueron similares en un caso.

#### Metabolismo

Los enzimas citosólicos del hígado transforman rápidamente la oxcarbazepina en MHD, responsable principal del efecto farmacológico. 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 glucurónidos 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.

#### 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 ó 3 días. En estado estacionario, la farmacocinética de MHD es lineal y proporcional a la dosis en el rango posológico de 300 a 2.400 mg/día.

#### Poblaciones especiales

##### *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.

##### *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*

La farmacocinética de oxcarbazepina se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró dosis entre 10-60 mg/kg/día. El aclaramiento de MHD ajustado por peso corporal desciende al incrementar la edad y el peso aproximándose al de los adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños de 4 a 12 años de edad es aproximadamente un 40% más elevado que el de adultos. Por lo tanto, la exposición de MHD en estos niños se espera que sea alrededor de dos tercios aproximadamente la de adultos tratados con una dosis ajustada por peso similar. En pacientes de 13 años de edad y mayores, al incrementar el peso, se espera que el aclaramiento de MHD ajustado por peso alcance el de adultos.

##### *Embarazo*

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

##### *Ancianos*

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 ancianos, 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 ancianos 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 hámsters 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 hámsters 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 micronucleos).

#### 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 clínica previstos. 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*

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Crospovidona

Povidona (K-30)

Celulosa, microcristalina

Glicolato sódico de almidón (Tipo A)

Sílice coloidal anhidra

Estearato magnésico



#### *Recubrimiento del comprimido*

Hipromelosa  
Macrogol 6000  
Macrogol 400  
Dióxido de Titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Laca de aluminio amarillo anaranjado (E110)

#### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

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

3 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación

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

Blisters de Aluminio –PVC/PVdC transparente:

300 mg: envases con 1, 30, 50, 56, 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos con película. Envase clínico: 50 y 500 comprimidos recubiertos con película.

600 mg: envases con 1, 30, 50, 56, 100, 200 y 500 comprimidos recubiertos con película. Envase clínico: 50 y 500 comprimidos recubiertos con película.

Puede que no todos los envases estén comercializados

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

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.

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

Teva Pharma S.L.U.  
C/ Anabel Segura, nº11 Edificio Albatros B, 1ª planta  
28108 Alcobendas  
Madrid

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

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

Junio de 2011

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

Julio 2020