FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 ó 600 mg de oxcarbazepina.
Para lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Oxcarbazepina Pensa 300 mg: comprimido recubierto con película, cilíndrico, biconvexo, ranurado y de color amarillo.
El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Oxcarbazepina Pensa 600 mg: comprimido recubierto con película, oblongo, no ranurado y de color rosa claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Oxcarbazepina Pensa 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 de 6 años o mayores.

4.2. Posología y forma de administración

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Personas de edad avanzada (65 años y mayores)
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 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)

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 estuviese clínicamente indicado, la dosis puede aumentarse en un máximo de 10 mg/kg/día en aproximadamente intervalos semanales desde la dosis de inicio, hasta un máximo de 46 mg/kg/día, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2) .

Oxcarbazepina Pensa está indicado para su uso en niños desde los 6 años en adelante. Se ha evaluado la seguridad y la eficacia en ensayos clínicos controlados en los que participaron aproximadamente 230 niños menores de 6 años (hasta 1 mes de edad). Oxcarbazepina Pensa no se recomienda en niños menores de 6 años porque la seguridad y la eficacia adecuadas no han sido demostradas.

Todas las recomendaciones de dosificación 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, se deben considerar las dosis de inicio más bajas cuando sea apropiado.

Forma de administración
Oxcarbazepina se puede tomar con o sin alimentos.

Oxcarbazepina Pensa 300 mg. Los comprimidos son ranurados y se pueden dividir en dos mitades, lo que permite al paciente tragar más fácilmente el comprimido. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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
Durante la experiencia de postcomercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediata) incluyendo rash, prurito, urticaria, angioedema y casos de anafilaxis. En pacientes, después de tomar la primera o siguientes dosis de oxcarbazepina, se han notificado casos de anafilaxis y angioedema que afectan a glotis, laringe, labios y párpados. Si un paciente desarrolla este tipo de reacciones después de recibir tratamiento con oxcarbazepina, debe discontinuarse el tratamiento con este medicamento y debe iniciarse 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, 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 (ver sección 4.8.).
En general, si se producen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, debe retirarse Oxcarbazepina Pensa 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).

El alelo HLA-B*1502– en Chinos Han, Tailandeses y otras poblaciones Asiáticas
HLA-B*1502 en individuos de origen Chino Han y Tailandés se ha mostrado fuertemente asociado al riesgo de desarrollar reacciones cutáneas severas conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS) al ser tratados con carbamazepina. La estructura química de oxcarbazepina es similar a la de carbamazepina, y es posible que los pacientes que sean positivos para HLA - B*1502 puedan estar en riesgo de SJS tras el tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos datos que sugieren que dicha asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia del portador de HLA-B*1502 es alrededor del 10% en las poblaciones Chinas Hans y Tailandesas. Cuando sea posible, estos individuos deben ser detectados para este alelo antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o una sustancia relacionada químicamente. Si los pacientes de estos orígenes son detectados como positivos para el alelo HLA - B*1502, el uso de oxcarbazepina debe ser considerado si se espera que los beneficios excedan a los riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones Asiáticas (ej. mayor del 15% en Filipinas y Malasia), debe considerarse la posibilidad de hacer pruebas genéticas a las poblaciones de riesgo para la presencia de HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante en por ejemplo ascendientes Europeos, Africanos, poblaciones Hispanas, 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– Ascendientes Europeos y población Japonesa
Hay algunos datos que sugieren que HLA-A*3101 está asociado con un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina incluyendo SJS, TEN, Rash cutáneo con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y rash maculopapular en ascendientes Europeos y en Japoneses.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre poblaciones étnicas. El alelo HLAA*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en poblaciones Europeas y sobre el 10% en la población Japonesa.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La presencia del alelo HLA-A*3101 podría incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (generalmente menos graves) desde 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia Europea, mientras que su ausencia podría reducir el riesgo del 5,0% al 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 (Tamiles 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.

Los datos para justificar las pruebas de HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o con compuestos relacionados químicamente son insuficientes.

Si se conoce que los pacientes de ascendencia Europea o de origen Japonés son positivos al alelo HLA-A*3101, el uso de carbamazepina o de compuestos relacionados químicamente debe considerarse si los beneficios exceden a 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 detentan 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, 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después 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 son especialmente importantes en personas 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 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 cardiaca 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 cardiaca, 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 cardiaca (p.ej. bloqueo auroventricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente, ya que oxcarbazepina puede, en casos muy raros, conllevar un deterioro de la conducción cardiaca.

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 Pensa.

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 Pensa. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de Oxcarbazepina Pensa 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 Pensa debido al posible efecto sedante sinérgico.

Retirada
Al igual que todos los medicamentos antiepilépticos, Oxcarbazepina Pensa 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).

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 CYP 3A4 y CYP 3A5 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-glucuroniltransferasa (no se conocen los efectos en enzimas específicos 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 UDP-glucuroniltransferasa. Al iniciar el tratamiento con Oxcarbazepina Pensa 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 Pensa, 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 Pensa 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 Pensa 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 CYP 2C19. Por tanto, pueden aparecer interacciones cuando se administran conjuntamente altas dosis de Oxcarbazepina Pensa con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP 2C19 (p.ej. fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta en un 40 % cuando se administró Oxcarbazepina Pensa a dosis superiores a 1.200 mg/día (ver más adelante la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 e inductores enzimáticos
Las interacciones posibles de Oxcarbazepina Pensa con otros medicamentos antiepilépticos fueron valoradas en ensayos clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores medios de AUC y Cmín se resume en la tabla siguiente:

Resumen de las interacciones de los medicamentos antiepilépticos con Oxcarbazepina Pensa

Medicamentos antiepilépticos	Influencia de Oxcarbazepina Pensa sobre el medicamento antiepiléptico	Influencia del medicamento antiepiléptico sobre MHD
Coadministrado	Concentración	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 incidencia	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 %

En adultos, los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 y/o UGT (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) se ha observado que reducen los niveles plasmáticos/séricos de MHD (29-40 %); en niños de 4 a 12 años, el aclaramiento de MHD aumentó aproximadamente en un 35 %, comparado con la monoterapia cuando se administró alguno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. El tratamiento concomitante de Oxcarbazepina Pensa 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 Pensa, 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 Pensa.

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

La interacción entre oxcarbazepina e 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 medicamentos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) (ver sección 4.4 y 4.5). Se debe recomendar a las

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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. 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.

Los datos de un estudio observacional basado en la población de los países nórdicos sugieren un mayor riesgo de que los bebés nazcan pequeños para su edad gestacional (SGA; definido como el peso al nacer por debajo del percentil 10 para su sexo y edad gestacional) tras la exposición prenatal a la oxcarbazepina. El riesgo de SGA en niños de mujeres con epilepsia que recibieron oxcarbazepina fue del 15,2 % en comparación con el 10,9 % en niños de mujeres con epilepsia que no recibieron un medicamento anticonvulsivo.

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si una mujer en tratamiento con Oxcarbazepina Pensa 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 anormalidad fetal. Se recomienda un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Dado que la eficacia de estos suplementos no está probada, puede 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), pueden disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda monitorizar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con oxcarbazepina durante el embarazo para asegurar que se mantiene el adecuado control de las crisis. Debe considerarse la determinación de los cambios de las concentraciones de MHD en plasma. Si se ha aumentado la dosis durante el embarazo, también debe considerarse una monitorización de los niveles plasmáticos de MHD en el postparto.

En el recién nacido
Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato causados por fármacos antiepilépticos. Como precaución debe administrarse Vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche materna. Datos limitados 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, la toma de decisión sobre si dar el pecho durante el tratamiento con Oxcarbazepina Pensa deberá tener en consideración tanto el beneficio de la lactancia como el riesgo potencial de efectos secundarios para el bebé. En el caso de darle el pecho, el bebé debe ser monitorizado por los posibles efectos adversos tales como somnolencia y poco 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

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 consultar la lista completa de RAs 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, diplopía, nauseas, 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 (Tabla 1) se listan con un sistema MedDRA de clasificación por órganos. Dentro de cada clase de órgano, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, nombrando las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada intervalo frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además también se incluye la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa, usando la siguiente convención (CIOMS III):

muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas

	muy frecuentes	*frecuentes*	*Poco frecuentes*	*Muy raras*	*Frecuencia no conocida*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Leucopenia.	Trombocitopenia.	Depresión de la medula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

					pancitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	Reacciones anafilácticas
Trastornos endocrinos					*Hipotiroidismo*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia †			Síndrome de secreción inadecuada de HAD con signos y síntomas de letargia, naúseas, mareos, disminución de la osmolaridad del serum (Sangra), vómitos, dolor de cabeza, estado confusional u otros signos y síntomas neurológicos.
Trastornos psiquiátricos		Estado confusional, depresión, agitación (p.ej. nerviosismo), labilidad afectiva			
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea, mareo	Ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia.			Trastornos del habla (incluyendo disartria); más frecuente durante la fase de escalado de dosis de oxcarbazepina.
Trastornos oculares	Diplopía	Visión borrosa, alteraciones visuales.			
Trastornos del oído y del laberinto		*Vértigo*			
Trastornos cardíacos				Arritmia, bloqueo auriculoventricular.	
Trastornos vasculares					Hipertensión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos.	Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.		Pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa	
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, alopecia, acné.	Urticaria	Angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme (ver sección 4.4)	Rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)**, *pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP)***
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso sistémico.	Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con oxacarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual oxcarbazepina afecta al metabolismo óseo.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga.	Astenia			
Exploraciones complementarias			Aumento de enzimas hepáticos, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.		*Disminución en T4 (sin un significado clínico claro)*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos					*Caídas*

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

terapéuticos					

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 (pe.j: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfoadenopatía, 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.

†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 (p.ej. visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos y náuseas, que pueden aparecer durante el uso de Oxcarbazepina. 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).

********Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos bibliográficos (frecuencia no conocida)**:*

Las siguientes reacciones adversas han derivado de la experiencia poscomercialización con oxcarbazepina a través de la notificación espontánea y de casos bibliográficos. Debido a que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia de forma fidedigna, por lo que se clasifica como "frecuencia no conocida".

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano website: www.notificaram.es. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 nistagmus, tremor, alteraciones en la coordinación (coordinación anormal), convulsiones, dolor de cabeza, coma, pérdida de conciencia, disquinesia.
Trastornos psiquiátricos: agresión, agitación, estado confusional.
Trastornos vasculares: hipotensión.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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, 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.

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 ó 4 semanas, respectivamente.

Se ha llevado a cabo un estudio observacional poscomercialización, prospectivo, abierto, multicéntrico, no comparativo, de 24 semanas en la India. De una población de estudio de 816 pacientes, 256 pacientes pediátricos (de edades comprendidas desde 1 mes hasta 19 años) con crisis tónico-clónicas generalizadas (primarias o secundarias) fueron tratados con oxcarbazepina en monoterapia. La dosis inicial de oxcarbazepina para todos los pacientes > 6 años fue de 8-10 mg/kg/día repartidos en 2 tomas. En los 27 pacientes con edades comprendidas de 1 mes a 6 años, el rango de la dosis inicial fue 4,62 – 27,27 mg/kg/día y de la dosis de mantenimiento fue 4,29 – 30,00 mg/kg/día. El objetivo primario fue la reducción en la frecuencia de las crisis desde el inicio, en la semana 24. En el grupo de edad de 1 mes a 6 años (n=27) el número de crisis cambió de una mediana 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 una mediana 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 una mediana de 1 [1-32] a 0 [0-3]. En los pacientes pediátricos no se identificaron problemas de seguridad específicos. Los datos del estudio que avalan el balance beneficio/riesgo relativos a niños menores de 6 años no son concluyentes (ver sección 4.2).
En base a los datos de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, no se recomienda el uso de oxcarbazepina en niños menores de 6 años, ya que la eficacia y la seguridad no se han demostrado adecuadamente (ver sección 4.2).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de Oxcarbazepina Pensa a hombres voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de Cmáx de MHD fue de 34 µmol/l, con un tmáx mediano 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, Oxcarbazepina Pensa 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 a1-glicoproteína ácida.

Oxcarbazepina y MHD, atraviesan la placenta. Las concentraciones plasmáticas de MHD en la madre y el neonato 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 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 ± 1,8 h.

Linealidad
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
Insuficiencia 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 insuficiencia hepática leve a moderada no afectó a la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave.

Insuficienciarenal
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 insuficiencia 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños
La farmacocinética de oxcarbazepina se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró oxcarbazepina a 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).

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 personas 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 personas de edad avanzada relacionadas con el sexo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos revelaron que no existen riesgos especiales en humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas y 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).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 posnatal 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. Por tanto, se desconoce la relevancia clínica de estos tumores.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
celulosa microcristalina; povidona K30; crospovidona; sílice coloidal anhidra; estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:
Opadry blanco Y-1-7000 (hipromelosa; dióxido de titanio (E171); macrogol PEG 400).
Recubrimiento de los comprimidos de 300 mg únicamente:
óxido de hierro amarillo (E 172).
Recubrimiento de los comprimidos de 600 mg únicamente:
óxido de hierro rojo (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de 50, 100 y/o 500 comprimidos. Material del blíster: PVC/PVDC-Alu

Comprimidos de 300 mg: envase con 50, 100 y/o 500 comprimidos.
Comprimidos de 600 mg: envase con 50, 100 y/o 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solo estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Towa Pharmaceutical, S.A.
C/ de Sant Martí, 75-97
08107 Martorelles (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Oxcarbazepina Pensa 300 mg comprimidos recubiertos con película: 77.769
Oxcarbazepina Pensa 600 mg comprimidos recubiertos con película: 77.761

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

Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2025

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios