FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eslicarbazepina Normon 800 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, oblongos y biconvexos, ranurados y grabados con "E800" en una de sus caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eslicarbazepina Normon está indicado en:
• monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
• terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
Eslicarbazepina Normon se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con eslicarbazepina de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

- CL_{CR} > 60 ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- CL_{CR} 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- CL_{CR} < 30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2); en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

Niños mayores de 6 años de edad

La dosis inicial recomendada es 10 mg/kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2 pero no se puede realizar una recomendación posológica.

<u>Forma de administración</u>

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

Vía oral.

Eslicarbazepina Normon puede administrarse con o sin alimentos.

Los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, pueden triturarlos y mezclarlos con agua o comidas blandas, como compota de manzana, inmediatamente antes de su uso para la administración oral.

Cambio de presentación (formulación)

En función de los datos comparativos de biodisponibilidad entre la formulación de comprimidos y la suspensión, se puede hacer el cambio de los pacientes de una formulación a otra.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con eslicarbazepina se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

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

En el 1,2 % del total de la población tratada con eslicarbazepina en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman eslicarbazepina. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post-comercialización con el tratamiento de eslicarbazepina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de eslicarbazepina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con eslicarbazepina no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B*1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B*1502.

Alelo HLA-A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2

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

al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.
La presencia del alelo HLA-A*3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.
No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A*3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.
Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A*3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5 % de los pacientes tratados con eslicarbazepina. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina.
Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardiaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). No se recomienda el uso en pacientes con CL_{CR} < 30 ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe

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

utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con eslicarbazepina, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice eslicarbazepina justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con eslicarbazepina. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibidoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de

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

carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero si una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

<u>Otros medicamentos</u>

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un

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

anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con eslicarbazepina, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento
(p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S- warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad sección 5.3). Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción).

El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

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

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de eslicarbazepina . Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de eslicarbazepina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.
Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para eslicarbazepina son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de eslicarbazepina se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con eslicarbazepina en los ensayos clínicos y vigilancia post-comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	**Muy frecuentes**	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Frecuencia no conocida**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	

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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	

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

Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens - Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	
Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre,	

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

			niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante), ver sección 4.5.

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados

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

estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de eslicarbazepina en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

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

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos

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

cardíacos (p. ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04.

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción precisos del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y de tal manera evitan el disparo neuronal repetitivo.

Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

Eficacia clínica

Población adulta

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en cuatro estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en 1.703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. En estos estudios no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como medicamentos concomitantes. Se probó el acetato de eslicarbazepina en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivas que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción ≥ al 50% (1581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue de 19,3% para placebo, 20,8% para acetato de eslicarbazepina 400 mg, 30,5% para acetato de eslicarbazepina 800 mg, y 35,3% para acetato de eslicarbazepina 1.200 mg al día.

Se ha demostrado la eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia en un estudio, doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), que involucra a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina en

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

dosis de 800 mg, 1.200 mg y 1.600 mg, una vez al día. Las dosis del comparador activo, carbamazepina de liberación controlada, fueron 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados a la dosis más baja y solo si se producía una convulsión se escalaban al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes fueron tratados con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6%) permanecieron en la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5%) permanecieron en la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0%) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de eficacia primario, en el que los abandonos se consideraron como no respondedores el 71,1 %de los sujetos fueron clasificados como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y 75,6 % en el grupo de carbamazepina de liberación controlada, durante el período de evaluación de 26 semanas (diferencia de riesgo promedio -4,28%, intervalo de confianza del 95%: [-10,30; 1,74]. El efecto del tratamiento observado durante el período de evaluación de 26 semanas se mantuvo durante un año de tratamiento en el 64,7% de los sujetos con acetato de eslicarbazepina y el 70,3 % de los sujetos con carbamazepina de liberación controlada, clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46%, intervalo de confianza del 95%: [-11,88; 0,97]. En el análisis de fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta evento (análisis de Kaplan-Meier y regresión de Cox), las estimaciones de Kaplan-Meier del riesgo de convulsiones al final del período de evaluación fueron 0,06 con carbamazepina y 0,12 con acetato de eslicarbazepina y al término de 1 año con un aumento del riesgo adicional de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina (p = 0,0002).

Al año, la probabilidad de que los sujetos se retiraran debido a reacciones adversas o falta de eficacia fue de 0,26 para el acetato de eslicarbazepina y de 0,21 para la carbamazepina de liberación controlada.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como conversión a monoterapia se evaluó en dos estudios, aleatorizados, controlados y doble ciego, en 365 pacientes adultos con crisis de inicio parcial. El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas libre de crisis durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron de 7,6% (1.600 mg) y 8,3% (1.200 mg) en un estudio y 10,0% (1.600 mg) y 7,4% (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en pacientes de edad avanzada fueron evaluadas en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65 años). Los datos muestran que en esta población la incidencia de reacciones adversas (65,3%) es similar a la población general incluida en los estudios doble ciego de epilepsia (66,8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes fueron mareo (12,5% de los sujetos), somnolencia (9,7%), fatiga, convulsión e hiponatremia (8,3 % cada una), nasofaringitis (6,9%) e infecciones del tracto respiratorio superior (5,6%). Un total de 50, de los 72 sujetos

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

que iniciaron el estudio, completaron el período de tratamiento de 26 semanas lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4% (ver sección 4.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

Hay datos limitados disponibles de la pauta en monoterapia en población de edad avanzada. Solo unos pocos sujetos (N = 27) mayores de 65 años fueron tratados con acetato de eslicarbazepina en el estudio de monoterapia.

Población pediátrica

La eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para convulsiones parciales en niños fue evaluada en un estudio fase II con niños de entre 6 a 16 años (N=123) y en un estudio fase III con niños de 2 a 18 años (N=304). Ambos estudios fueron doble ciego y controlados con placebo con una duración de mantenimiento de 8 semanas (estudio 208) y 12 semanas (estudio 305), respectivamente. El Estudio 208 incluyó 2 extensiones posteriores adicionales en abierto a largo plazo (de 1 año en la parte II y de 2 años en la parte III) y el Estudio 305 incluyó adicionalmente 4 extensiones posteriores en abierto a largo plazo (de 1 año en las Partes II, III y IV y de 2 años en la Parte V). La dosis de acetato de eslicarbazepina estudiada fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. En el estudio 208 la dosis evaluada fue 30 mg/kg/día y en el estudio 305, 20 mg/kg/día. Las dosis pudieron ser ajustadas de acuerdo a la tolerabilidad y respuesta al tratamiento.

En el periodo doble ciego del estudio fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada desde el valor basal al periodo de mantenimiento fue significativamente mayor (p <0,001) con acetato de eslicarbazepina (-34,8%) en comparación con el placebo (-13.8%). Cuarenta y dos pacientes (50,6%) en el grupo de eslicarbazepina acetato en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores (≥ 50% reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa (p = 0,009).

En el periodo doble ciego del estudio fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18.1% respecto al valor basal) fue diferente a placebo (-8,6% respecto al valor basal), pero no estadísticamente significativa (p = 0,2490). Cuarenta y un pacientes (30,6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 40 pacientes (31,0%) en el grupo placebo fueron respondedores (≥ 50% reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), resultando en una diferencia no significativa (p = 0,9017). Se llevaron a cabo análisis *post-hoc* de subgrupos del estudio de fase III por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0%) en el grupo de acetato de eslicarbazapina comparado con 29 pacientes (30,2%) en el grupo placebo fueron respondedores (p=0,4759) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazapina

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

comparado con el placebo (-24,4% frente -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9 % no fue estadísticamente significativa (p=0,1040). Un total del 39 % de pacientes en el estudio 305 fue ajustado hasta la dosis máxima permitida (30 mg/Kg/día). Entre estos, cuando se excluyen los pacientes con seis años o menos, 14 (48,3%) y 11 (30,6%) de los pacientes del grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores (p=0,1514). Aunque la robustez de este análisis *post-hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

En la posterior extensión en abierto de 1 año (Parte II) del estudio fase III (población ITT N=225) la tasa total de pacientes que respondieron fue 46,7% (incrementándose de 44,9% (semanas 1-4) a 57,5% (semanas > 40)). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1-4) a 4,0 (semanas >40), dando como resultado un cambio relativo de la mediana en comparación con el período basal de -46,7%. El cambio relativo de la mediana fue mayor en el anterior grupo placebo (-51,4%) que en el anterior grupo ESL (-40,4%). La proporción de pacientes con exacerbaciones (aumento de ≥25%) en comparación con el período basal fue del 14,2%.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6% cuando se comparó con las Partes III – V basales (es decir, las últimas 4 semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total estandarizada de crisis fue 2,4 (dando como resultado un cambio relativo de la mediana de la parte III-V basal de -22,9%). La mediana de la disminución relativa general en la Parte I fue mayor en los pacientes tratados con ESL (-25,8%) que en los pacientes tratados con placebo (-16,4%). La proporción total de pacientes con exacerbaciones (incremento de ≥ 25%) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

De los 183 pacientes que finalizaron las partes I y II del estudio, 152 pacientes fueron incluidos en la parte III. De estos, 65 pacientes habían recibido ESL y 87 pacientes habían recibido placebo durante la parte de doble ciego del estudio. 14 pacientes (9,2%) finalizaron el tratamiento abierto con ESL en la parte V. El motivo más común de retirada en cualquier parte del estudio fue la solicitud del promotor (30 pacientes en la parte III [19,7% de los pacientes que entraron en la parte III], 9 en la parte IV [9,6% de los pacientes que entraron en la parte IV], y 43 en la parte V [64,2% de los pacientes que entraron en la parte V]).

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, en general se mantuvo la respuesta a largo plazo a acetato de eslicarbazepina en las partes en abierto del estudio.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene eslicarbazepina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y Cmax) de la eslicarbazepina administrada oralmente como un comprimido triturado mezclado en compota de manzana y administrada con agua es comparable con la de un comprimido entero.

Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%), y es independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

Biotransformación

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 o 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una semivida efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.
La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibidoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en la sección 4.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

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

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónido.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1.200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con Eslicarbazepina se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes, adultos y niños mayores de 6 años, con un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min (ver sección 4.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslizarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 4.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Sexo

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se veía afectada por el sexo.

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

Población pediátrica

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es mayoritariamente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La C_{max} de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y aclaramiento. Además, no se puede excluir, respecto al aclaramiento de acetato del eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más jóven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años, se requieren dosis de 27,5 mg/Kg/día y 40 mg/Kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/Kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años de edad

La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina comparable entre niños mayores de 6 años de edad con 20 y 30 mg/kg/día y adultos con 800 y 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas observadas en estudios en animales se presentaron a niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se ha observado evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, pero no así en estudios en ratones ni perros, y es consistente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se ha observado hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad en dosis repetidas en ratones y ratas, y un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con una inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se ha observado en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

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

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. Se observaron, en el estudio de 10 meses, descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó alteración de la fertilidad en las ratas hembras; se vieron disminuciones en implantaciones y embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón lo que también puede indicar efectos sobre la fertilidad femenina, sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni en conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, peso fetal reducido, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios peri/posnatales en ratas y ratones.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Povidona
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

30 meses

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC / Aluminio o PVDC (60) / Aluminio, embalados en cajas de cartón de 30 comprimidos.
Blísters de PVC / Aluminio o PVDC (60) / Aluminio, embalados en cajas de cartón de 60 comprimidos.

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

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6
28760 Tres Cantos, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Marzo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2024

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

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