

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eslicarbazepina Meditop 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 o casi blancos, oblongos, biconvexos, con la marca '800' en una cara y ranurados en la otra cara.

Dimensiones: altura: 6-7 mm, ancho: 8 mm, longitud: 19 mm.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Eslicarbazepina Meditop 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

Este medicamento 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 aumentarse 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

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 muy 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

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, tanto adultos como niños mayores de 6 años, y se debe ajustar la dosis según el aclaramiento de la creatinina (CL_{CR}), de la siguiente manera:

- $CL_{CR} > 60$ ml/min: no requiere ajuste de 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) en días alternos durante 2 semanas seguidas por una dosis diaria única de 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años). Sin embargo, según la respuesta individual, se puede aumentar la dosis.
- $CL_{CR} < 30$ ml/min: no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a datos insuficientes.

Insuficiencia hepática

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

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2) y, por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Población pediátrica - Niños mayores de 6 años

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/kg/día una vez al día. La dosis se debe aumentar mediante incrementos semanales o quincenales de 10 mg/kg/día hasta 30 mg/kg/día según la respuesta individual. La dosis máxima es de 1.200 mg una vez al día (ver sección 5.1).

Niños con un peso de ≥ 60 kg

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

Aún no se ha determinado la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Forma de administración

Vía oral.

Este medicamento se puede tomar 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 la 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 casos de conducta e ideación suicida en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conducta e ideación suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo para el acetato de eslicarbazepina. Por lo tanto, se debe realizar el seguimiento de los pacientes para detectar signos de conducta e ideación suicida y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico en caso de que surjan signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

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

Otras advertencias y precauciones

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

Reacciones cutáneas

Se han desarrollado erupciones como una reacción adversa en el 1,2 % de la población total tratada con acetato de eslicarbazepina en estudios clínicos en pacientes epilépticos. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman acetato de eslicarbazepina. El angioedema en el contexto de hipersensibilidad o reacción anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con acetato de eslicarbazepina y se debe iniciar un tratamiento alternativo.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de este medicamento se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o causar la muerte. En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar el tratamiento con este medicamento inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, no se debe reiniciar el tratamiento con este medicamento 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: descendientes de europeos y poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el HLA-A*3101 está asociado con un mayor riesgo de reacciones

cutáneas adversas a medicamentos inducidas por la carbamazepina, que incluyen SJS, TEN, erupción por medicamentos con eosinofilia (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda menos grave (PEGA) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y alrededor del 10% en la población japonesa. La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos graves) del 5,0 % en la población general al 26,0 % entre sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0 % al 3,8 %.

No hay datos suficientes que respalden la recomendación de realizar un cribado de HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicos relacionados.

Si se sabe que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA-A*3101, se puede considerar el uso de carbamazepina o compuestos químicos relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en el 1,5 % de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática, sin embargo, puede estar acompañada de síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión, o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia aumentó al aumentar 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 pueden por sí mismos provocar hiponatremia (p.ej. diuréticos, desmopresina, carbamazepina), se deben examinar los niveles séricos de sodio antes y durante el tratamiento realizado con acetato de eslicarbazepina. Además, se deben determinar los niveles séricos de sodio si se presentan signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se desarrolla hiponatremia clínicamente relevante, se debe interrumpir el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones en el intervalo de PR en estudios clínicos con acetato de eslicarbazepina. Se debe tener precaución con pacientes que presentan condiciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías en la conducción cardíaca) o toman medicamentos concomitantes que se sabe que están asociados con la prolongación de la PR.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). En pacientes con $CL_{CR} < 30$ ml/min no se recomienda su uso debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Como los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y faltan datos farmacocinéticos y clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada y no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

El acetato de eslicarbazepina se convierte ampliamente en eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina *in vitro* es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-

glucuroniltransferasas. La eslicarbazepina *in vivo* mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por metabolismo a través de CYP3A4 (p. ej., simvastatina). Por tanto, puede ser necesario un aumento de la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través de CYP3A4, cuando se utilizan de forma concomitante con el acetato de eslicarbazepina. La eslicarbazepina *in vivo* puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP-glucuroniltransferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con eslicarbazepina o cambiar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este tiempo de retraso debe tenerse en cuenta cuando este medicamento se utiliza justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren un ajuste de dosis cuando se administran junto con este medicamento. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones cuando se administran dosis altas de acetato de eslicarbazepina junto con medicamentos que son metabolizados principalmente por CYP2C19 (p. ej., fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y 400 mg de carbamazepina dos veces al día produjo una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, muy probablemente causada por la inducción de la glucuronidación. No se observaron cambios en la exposición a la carbamazepina o su metabolito carbamazepina-epóxido. Considerando la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se usa concomitantemente con carbamazepina.

Los resultados de los estudios de pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No se puede excluir el riesgo de que aumenten otras reacciones adversas específicas causadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína produjo una disminución promedio del 31 al 33 % en la exposición al metabolito activo, la eslicarbazepina, muy probablemente causada por la inducción de la glucuronidación, y un aumento promedio del 31 al 35 % en la exposición a la fenitoína, probablemente causada por la inhibición de CYP2C19. Considerando la respuesta individual, es posible que sea necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina y disminuir la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la vía metabólica principal tanto para la eslicarbazepina como para la lamotrigina y, por lo tanto, se podría esperar una interacción. Un estudio realizado 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 a lamotrigina disminuyó en un 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina y, en consecuencia, no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, debido a la variabilidad entre los individuos, el efecto puede ser clínicamente relevante en algunos individuos.

Topiramato

En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró cambios significativos en la exposición a eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18 % en la exposición a topiramato, probablemente causada por la biodisponibilidad reducida de topiramato. No se requiere ajuste de dosis.

Valproato y levetiracetam

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

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina porque esto puede causar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37 % y 42 % en la exposición sistémica a levonorgestrel y etinilestradiol, respectivamente, probablemente causada por la inducción de CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con este medicamento y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección y 4.6).

Simvastatina

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

Rosuvastatina

Hubo una disminución promedio del 36 al 39 % en la exposición sistémica en sujetos sanos cuando se administró junto con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina 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 coadministración 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 la S-warfarina. No hubo efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina ni sobre la coagulación. Sin embargo, 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 realizado en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

En base a una relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, es teóricamente posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que usan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el aproximadamente 3% en la población

general. Los más frecuentes que se han notificado 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 y anticonceptivos

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 al 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 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. Si las mujeres que reciben acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedar embarazadas, se debe reevaluar cuidadosamente el uso de este medicamento. Deben administrarse las dosis mínimas efectivas y, siempre que sea posible, debe preferirse la monoterapia al menos durante los tres primeros meses de embarazo. Se debe asesorar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y se les debe dar la oportunidad de realizar un cribado prenatal.

Seguimiento y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a anomalías fetales. Se recomienda tomar suplementación de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como la eficacia de esta suplementación no está probada, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el niño recién nacido

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el recién nacido causados por medicamentos antiepilépticos. Como medida de precaución, debe administrarse vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas del embarazo y al recién nacido.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina se excreta en la leche humana. Los estudios en animales han demostrado la excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Dado que no se puede excluir el riesgo para el lactante, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales, especialmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que sus capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar maquinaria o conducir pueden verse afectadas y se recomienda que no lo hagan hasta que se haya establecido que su capacidad para realizar dichas actividades no se ve afectada.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos (tratamiento de terapia adyuvante y monoterapia), 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial fueron tratados con acetato de eslicarbazepina (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de esos pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron generalmente de intensidad leve a moderada y ocurrieron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Los riesgos que se han identificado para este medicamento 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 mareos, somnolencia, dolor de cabeza 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 con el acetato de eslicarbazepina obtenidas de los estudios clínicos y el seguimiento postcomercialización se presentan a continuación.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas emergentes del tratamiento asociadas con el acetato de eslicarbazepina obtenidas en estudios clínicos y seguimiento postcomercialización

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	
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, confusión u otros signos y síntomas neurológicos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastorno psicótico, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, estado confusión, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	

Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastorno del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnía, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargo, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastorno del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Discapacidad visual, oscilopsia, trastorno del movimiento ocular binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, tinnitus	
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), hipotensión, hipotensión ortostática, rubefacción, 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 de dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastorno hepático	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, alteración de la piel, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en las extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteración 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, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

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

Intervalo PR

El uso de acetato de eslicarbazepina se asocia con aumento del intervalo PR. Pueden ocurrir reacciones adversas asociadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas relacionadas con la clase

No se produjeron reacciones adversas raras como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico o arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa de epilepsia con acetato de eslicarbazepina. Sin embargo, se han informado estas reacciones con la oxcarbazepina. Por lo tanto, no se puede excluir su aparición después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia a largo plazo con los fármacos antiepilépticos estructuralmente relacionados carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual se ve afectado el metabolismo óseo.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo en pacientes de 2 a 18 años con crisis inicial 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 diplopía (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 %), mareos (6,3 %), convulsiones (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%). Aún no se ha establecido la seguridad del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos.

El perfil de seguridad del acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre pacientes adultos y pediátricos, excepto por la agitación (frecuente, 1,3 %) y el dolor abdominal (frecuente, 2,1 %), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. El mareo, la somnolencia, vértigo, astenia, trastorno de la marcha, temblor, ataxia, trastorno del equilibrio, visión borrosa, diarrea, la erupción y la hiponatremia fueron menos frecuentes en niños que en adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8 %) se informó solo en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de extensiones abiertas del estudio de fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto sin nuevos hallazgos preocupantes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Los síntomas observados después de una sobredosis de acetato de eslicarbazepina se asocian principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej., crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p. ej., arritmia cardíaca). No existe un antídoto específico conocido. Se debe administrar tratamiento sintomático y de apoyo según corresponda. Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden eliminarse eficazmente mediante hemodiálisis, si es necesario (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos de acción del acetato de eslicarbazepina. Sin embargo, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto el acetato de eslicarbazepina como sus metabolitos estabilizan el estado inactivo de los canales de sodio dependientes de voltaje, impidiendo que regresen al estado activado y, por lo tanto, evitando la descarga neuronal repetitiva.

Efecto farmacodinámico

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

Eficacia clínica

Población adulta

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante ha sido demostrada en cuatro estudios de fase III doble ciego controlados con placebo en 1.703 pacientes adultos aleatorizados con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres medicamentos antiepilépticos concomitantes. La oxcarbazepina y el felbamato no eran permitidos como medicamentos concomitantes en estos estudios. El acetato de eslicarbazepina se probó en dosis de 400 mg (solo en los estudios -301 y -302), 800 mg y 1.200 mg, una vez al día. El acetato de eslicarbazepina 800 mg una vez al día y 1.200 mg una vez al día fueron significativamente más efectivos que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones durante un período de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción de ≥ 50 % (1.581 analizados) en la frecuencia de las convulsiones en los estudios de fase III fue del 19,3 % para el placebo, del 20,8 % para el acetato de eslicarbazepina de 400 mg, del 30,5 % para el acetato de eslicarbazepina de 800 mg y del 35,3 % para el acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día.

La eficacia del acetato de eslicarbazepina como monoterapia se ha demostrado en un estudio doble ciego y con comparador activo (carbamazepina de liberación controlada), en el que participaron 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. El acetato de eslicarbazepina se probó en 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 de 200 mg, 400 mg y 600 mg, dos veces al día. Todos los sujetos fueron aleatorizados al nivel de dosis más bajo y solo si ocurría una convulsión, los sujetos debían ser escalados al siguiente nivel de dosis. De los 815 pacientes aleatorizados, 401 pacientes recibieron tratamiento con acetato de eslicarbazepina una vez al día [271 pacientes (67,6 %) permanecieron con la dosis de 800 mg, 70 pacientes (17,5 %) permanecieron con la dosis de 1.200 mg y 60 pacientes (15,0 %) fueron tratados con 1.600 mg]. En el análisis de la eficacia primaria, en el que los abandonos se consideraron como sujetos que no respondían, el 71,1 % de los sujetos se clasificaron como libres de convulsiones en el grupo de acetato de eslicarbazepina y el 75,6 % en el grupo de liberación controlada de carbamazepina 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 1 año de tratamiento con un 64,7 % de sujetos con acetato de eslicarbazepina y un 70,3 % de sujetos con liberación controlada de carbamazepina clasificados como libres de convulsiones (diferencia de riesgo promedio -5,46 %, intervalo de confianza del 95 %: [- 11,88; 0,97]. En el análisis del fracaso del tratamiento (riesgo de convulsiones) basado en el análisis del tiempo hasta el 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 cabo de 1 año, con un aumento adicional del riesgo, de 0,11 con carbamazepina y 0,19 con acetato de eslicarbazepina ($p=0,0002$).

Al cabo de 1 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 2 estudios controlados aleatorios doble ciego en 365 pacientes adultos con convulsiones iniciales parciales. El acetato de eslicarbazepina se probó en dosis de 1.200 mg y 1.600 mg una vez al día. Las tasas de ausencia de convulsiones durante todo el período de monoterapia de 10 semanas fueron del 7,6 % (1.600 mg) y el 8,3 % (1.200 mg) en un estudio y del 10,0 % (1.600 mg) y el 7,4 % (1.200 mg) en el otro estudio, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La seguridad y la eficacia del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para las crisis parciales en pacientes de edad avanzada se evaluaron en un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, en 72 personas de edad avanzada (≥ 65 años). Los datos muestran que la incidencia de reacciones adversas en esta población (65,3 %) es similar a la de la población general inscrita en los estudios de epilepsia doble ciego (66,8 %). Las reacciones adversas individuales más frecuentes fueron mareos (12,5 % de los sujetos), somnolencia (9,7 %), fatiga, convulsiones 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 que comenzaron el estudio completaron el período de tratamiento de 26 semanas, lo que corresponde a una tasa de retención del 69,4 % (ver la sección 4.2 para obtener información sobre el uso en pacientes de edad avanzada). Hay datos limitados sobre el régimen de monoterapia disponible en la 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 seguridad del acetato de eslicarbazepina como tratamiento adyuvante para las convulsiones parciales en niños se evaluó en un estudio de fase II en niños de 6 a 16 años (N=123) y en un estudio de fase III en 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 (1 año en la parte II y 2 años en la parte III) y el estudio 305 incluyó 4 períodos de extensión posteriores en abierto a largo plazo (1 año en las partes II, III y IV y 2 años en la parte V). El acetato de eslicarbazepina se ensayó a dosis de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día. La dosis objetivo fue de 30 mg/kg/día en el estudio 208 y de 20 mg/kg/día en el estudio 305. Las dosis podrían ajustarse en función de la tolerabilidad y la respuesta al tratamiento.

En el período doble ciego del estudio de fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de la crisis estandarizada desde el valor basal hasta el período de mantenimiento fue significativamente mayor ($p < 0,001$) con acetato de eslicarbazepina (-34,8 %) en comparación con placebo (-13,8 %). Cuarenta y dos pacientes (50,6 %) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 10 pacientes (25,0 %) en el grupo de placebo respondieron (≥ 50 % de reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resultó en una diferencia significativa ($p = 0,009$).

En el período doble ciego del estudio de fase III, la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de las crisis estandarizada con acetato de eslicarbazepina (-18,1 % frente al valor basal) fue diferente al 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 de placebo respondieron (≥ 50 % de reducción de la frecuencia crisis estandarizada), lo que resultó en una diferencia no significativa ($p = 0,9017$). Se realizaron análisis de subgrupos *post-hoc* para el estudio de fase III por estratos de edad y mayores de 6 años, así como por dosis. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35,0 %) en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con 29 pacientes (30,2 %) en el grupo de placebo respondieron ($p = 0,4759$) y la reducción media de mínimos cuadrados de la frecuencia de crisis estandarizada fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con el placebo (-24,4% versus -10,5%); sin embargo, la diferencia de 13,9% no fue estadísticamente significativa ($p = 0,1040$). Un total de 39 % de los pacientes en el estudio 305 se tituló hasta la dosis máxima permitida (30 mg/kg/día). Entre estos, al excluir a los pacientes de 6 años o menos, 14 (48,3 %) y 11 (30,6 %) de los pacientes en el grupo de acetato de eslicarbazepina y grupo placebo, respectivamente, fueron respondedores ($p = 0,1514$). Aunque la robustez de estos análisis de subgrupos *post-hoc* es limitada, los datos sugieren un aumento en el 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 de respuesta total fue del 46,7 % (aumentando constantemente del 44,9 % (semanas 1 a 4) al 57,5 % (semanas >40)). La mediana total de la frecuencia de crisis estandarizada fue de 6,1 (disminuyendo de 7,0 (semanas 1 a 4) a 4,0 (semanas >40), lo que resultó en 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 grupo anterior de ESL (-40,4 %). La proporción de pacientes con exacerbación (aumento de ≥ 25 %) en comparación con el período basal fue de 14,2 %.

En las 3 extensiones en abierto posteriores (población ITT N=148), la tasa total de pacientes que respondieron fue del 26,6 % en comparación con las partes III-V basales (es decir, las últimas 4 semanas en la parte II). La mediana de la frecuencia total de crisis estandarizada fue de 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 $\geq 25\%$) comparado con las partes III-V basales fue 25,7%).

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

Teniendo en cuenta las limitaciones de los datos en abierto no controlados, se mantuvo en general la respuesta a largo plazo al 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 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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El acetato de eslicarbazepina se convierte ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina suelen permanecer por debajo del límite de cuantificación tras la administración oral. La C_{max} de eslicarbazepina se alcanza de 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se puede suponer que la biodisponibilidad es alta porque la cantidad de metabolitos recuperados en la orina corresponde a más del 90 % de una dosis de acetato de eslicarbazepina.

La biodisponibilidad (AUC y C_{max}) 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 las proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%) e independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se ve afectada de forma significativa por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida. La unión de 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 extensamente en su principal metabolito activo, la eslicarbazepina, mediante metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan después de 4 a 5 días de dosificación una vez al día, de acuerdo con una vida media efectiva del orden de 20 a 24 horas. En estudios con sujetos sanos y pacientes adultos epilépticos, la vida media aparente de la eslicarbazepina fue de 10 a 20 horas y de 13 a 20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados de ácido glucurónico de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni a su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil de CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras con respecto a CYP2C19 (como se indica en la sección 4.5).

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

Eliminación

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma inalterada y conjugada con glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90 % de los metabolitos totales excretados en la orina, aproximadamente dos tercios en forma inalterada y un tercio como conjugado de 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 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 de leve a grave mostró que el aclaramiento depende de la función renal. Durante el tratamiento con este medicamento, se recomienda ajustar la dosis en pacientes, adultos y niños mayores de 6 años con aclaramiento de creatinina <60 ml/min (ver sección 4.2).

En niños de 2 a 6 años no se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina. A esta edad la actividad intrínseca del proceso de eliminación aún no ha alcanzado la madurez.

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

Insuficiencia hepática

La farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina se evaluaron en sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática moderada después de múltiples dosis orales. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de 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 en sujetos sanos y pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se vio afectada por el sexo.

Población pediátrica

Al igual que en los adultos, el acetato de eslicarbazepina se convierte ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina suelen permanecer por debajo del límite de cuantificación

tras la administración oral. La C_{max} de eslicarbazepina se alcanza de 2 a 3 horas después de la dosis (t_{max}). Se demostró que el peso corporal tiene un efecto sobre el volumen de distribución y el aclaramiento. Además, no se puede excluir un papel de la edad independientemente del peso con respecto al aclaramiento de acetato de eslicarbazepina, en particular para el grupo de edad más joven (2-6 años).

Niños de 6 años de edad y menores

La farmacocinética poblacional 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 lograr exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/kg/día en niños mayores de 6 años.

Niños mayores de 6 años

La farmacocinética poblacional indica que se observa una exposición comparable a eslicarbazepina entre 20 y 30 mg/kg/día en niños mayores de 6 años 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 con animales ocurrieron a niveles de exposición apreciablemente más bajos que los niveles de exposición clínica a la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). Por lo tanto, no se han establecido márgenes de seguridad basados en la exposición comparativa.

Se observó evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, pero no se observó en estudios en ratones o perros, y es consistente con una exacerbación de la nefropatía progresiva crónica espontánea en esta especie.

Se observó hipertrofia centrolobulillar del hígado en estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratones y ratas y se observó una mayor incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogenicidad en ratones; estos hallazgos son consistentes con una inducción de enzimas microsomaes hepáticas, un efecto que no se ha observado en pacientes que reciben acetato de eslicarbazepina.

Estudios en animales jóvenes

En estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue comparable al observado en animales adultos. En el estudio de 10 meses, se observaron disminuciones en el contenido mineral óseo, el área ósea y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o el fémur en hembras a dosis altas a niveles de exposición inferiores a los niveles de exposición clínica a la eslicarbazepina en niños.

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

Se observó alteración de la fertilidad en ratas hembra; las disminuciones en las implantaciones y los embriones vivos observados en el estudio de fertilidad en ratones también pueden indicar efectos en la fertilidad de las hembras; sin embargo, no se evaluaron los recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas o conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en ratones. En estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos, se observaron retrasos en la osificación, pesos fetales reducidos y un aumento de anomalías esqueléticas y viscerales menores a dosis tóxicas maternas. Se observó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios perinatales y postnatales en ratones y ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No aplica.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster transparente e incoloro de PVC/PVDC//Al. Tamaño del envase: 30, 60 o 90 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Meditop Pharmaceutical Ltd.

H-2097 Pilisborosjenő

Ady Endre u. 1.

Hungría

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es