

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 200 mg comprimidos EFG  
Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 400 mg comprimidos EFG  
Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 600 mg comprimidos EFG  
Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 800 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina.  
Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina.  
Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina.  
Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina.

[200 mg] Excipiente con efecto conocido: sodio 0,52 mg

[400 mg] Excipiente con efecto conocido: sodio 1,03 mg

[600 mg] Excipiente con efecto conocido: sodio 1,55 mg

[800 mg] Excipiente con efecto conocido: sodio 2,06 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 200 mg comprimidos EFG  
Comprimidos oblongos y biconvexos, con una longitud de aproximadamente 11,8 mm y un espesor de aproximadamente 3,9 mm, de color blanco a blanquecino, con una ranura en ambas caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 400 mg comprimidos EFG  
Comprimidos oblongos y biconvexos, con una longitud de aproximadamente 15,0 mm y un espesor de aproximadamente 4,9 mm, de color blanco a blanquecino, con una ranura en ambas caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 600 mg comprimidos EFG  
Comprimidos oblongos y biconvexos, con una longitud de aproximadamente 17,0 mm y un espesor de aproximadamente 5,7 mm, de color blanco a blanquecino, con una ranura en ambas caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 800 mg comprimidos EFG  
Comprimidos oblongos y biconvexos, con una longitud de aproximadamente 18,9 mm y un espesor de aproximadamente 6,1 mm, de color blanco a blanquecino, con una ranura en ambas caras. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher 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 Acetato Tiefenbacher se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivante 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***

##### *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 acetato de 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 de 400 mg una vez al día (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 $\geq 60$ 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.

### Forma de administración

Vía oral.

Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher puede administrarse con o sin alimentos.

### *Cambio de presentación (formulación)*

Puesto que no hay disponibles datos comparativos de biodisponibilidad para la formulación de comprimidos y la suspensión, el cambio de los pacientes de una formulación a otra debe hacerse con precaución.

### **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 Acetato Tiefenbacher se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

#### Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con acetato de eslicarbazepina en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

#### 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 en el 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, solo 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 por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS en sus siglas en inglés), 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 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 acetato de 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 utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acetato de eslicarbazepina contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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

Los estudios de interacciones se han realizado solo 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 estos 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 Acetato Tiefenbacher, 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 Acetato Tiefenbacher justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto al CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por el 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 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 del 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 para 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 un 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 sí 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.

#### 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 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 Acetato Tiefenbacher, 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 esta 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 sola 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 una vez al día tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la glicoproteína-P transportadora.

##### *Inhibidores de la monoaminoxidasa (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.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

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

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia 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. El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de quedarse embarazadas o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

#### Mujeres en edad fértil / anticoncepción

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 menstrual en curso tras la suspensión del tratamiento.

#### Embarazo

No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver Fertilidad). Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Eslicarbazepina Acetato Tiefenbacher. 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 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 Acetato Tiefenbacher sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es de 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

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 acetato de eslicarbazepina son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes notificadas en los ensayos clínicos de terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos de monoterapia controlados con comparador activo, 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.

### 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 ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  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 acetato de eslicarbazepina en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>	<b>Poco frecuentes</b>	<b>Frecuencia no conocida</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Hipersensibilidad	
<b>Trastornos endocrinos</b>			Hipotiroidismo	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	



<b>Trastornos psiquiátricos</b>		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	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	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	
<b>Trastornos oculares</b>		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
<b>Trastornos cardíacos</b>			Palpitaciones, bradicardia	
<b>Trastornos vasculares</b>			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubefacción, enfriamiento	

			periférico	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			Epistaxis, dolor torácico	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>			Trastornos hepáticos	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, trastorno cutáneo, prurito, dermatitis alérgica	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			Infección de las vías urinarias	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

<b>Exploraciones complementarias</b>			Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuidos en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, transaminasas elevadas	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

#### *Trastornos oculares y del sistema nervioso*

En los pacientes tratados de forma concomitante 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% de los sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de los sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de los sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de los 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, reacciones cutáneas graves (por ejemplo síndrome de Stevens-Johnson), 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 aparición tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados 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 diplopía (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es en general 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 acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue en general 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 y erupción cutánea fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La hiponatremia solo se notificó en la población adulta. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

### 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](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

Se han observado síntomas del sistema nervioso central, tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. 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 eliminados de 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 ensayó el acetato de eslicarbazepina a 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 en la reducción de la frecuencia de las convulsiones en un periodo de mantenimiento de 12 semanas. El porcentaje de sujetos con una reducción  $\geq$  del 50% (1.581 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 involucraba a 815 pacientes adultos aleatorizados con crisis de inicio parcial recién diagnosticadas. Se ensayó el acetato de eslicarbazepina a 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 con 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  $\geq$  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 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. 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 estudio de 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 acetato de eslicarbazepina en comparación con 10 pacientes (25,0%) en el grupo placebo fueron respondedores ( $\geq 50\%$  reducción de la frecuencia de las crisis estandarizada), lo que resulta en una diferencia significativa ( $p = 0,009$ ).

En el estudio de 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 ( $\geq 50\%$  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 eslicarbazepina 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 eslicarbazepina 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.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con acetato de 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)

## **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  $C_{m\acute{a}x}$  de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis ( $t_{m\acute{a}x}$ ).

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.

#### 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 vio afectada de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni 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 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 inhibitoras 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.

#### Eliminación

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

#### 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 Acetato Tiefenbacher 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 eslicarbazepina 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.

### ***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  $C_{máx}$  de la eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis ( $t_{máx}$ ). 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 de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de edad más joven (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 20 y 30 mg/kg/día en niños mayores de 6 años de edad 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 a 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

En los 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 descensos en el contenido mineral óseo, el área ósea y/o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares y/o fémur de animales hembras tratadas a altas dosis, con niveles de exposición 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**

Croscarmelosa sódica  
Povidona K30  
Estearato de magnesio

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

24 meses

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blísteres transparentes u opacos de PVC/Aluminio, embalados en cajas de cartón de 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90 o 100 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**

ALFRED E. TIEFENBACHER (GmbH & Co. KG)  
Van-der-Smissen-Straße 1  
22767 Hamburg  
Alemania

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

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

Diciembre 2018

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

Junio 2018