

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Eslicarbazepina Jubilant 200 mg comprimidos EFG
Eslicarbazepina Jubilant 400 mg comprimidos EFG
Eslicarbazepina Jubilant 600 mg comprimidos EFG
Eslicarbazepina Jubilant 800 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eslicarbazepina Jubilant 200 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 200 mg de acetato de eslicarbazepina
Eslicarbazepina Jubilant 400 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 400 mg de acetato de eslicarbazepina
Eslicarbazepina Jubilant 600 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 600 mg de acetato de eslicarbazepina
Eslicarbazepina Jubilant 800 mg comprimidos: Cada comprimido contiene 800 mg de acetato de eslicarbazepina

Excipiente(s) con efecto(s) conocido(s):

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Eslicarbazepina Jubilant 200 mg comprimidos: comprimidos oblongos blancos a blanquecinos, con la leyenda “S1” en un lado y ranurados en el otro lado. Los comprimidos pueden dividirse en dosis iguales.
Eslicarbazepina Jubilant 400 mg comprimidos: comprimidos redondos blancos a blanquecinos, con la leyenda “S2” en un lado y lisos en el otro lado.
Eslicarbazepina Jubilant 600 mg comprimidos: comprimidos oblongos blancos a blanquecinos, con la leyenda “S3” en un lado y ranurados en el otro lado. Los comprimidos pueden dividirse en dosis iguales.
Eslicarbazepina Jubilant 800 mg comprimidos: Comprimidos oblongos blancos a blanquecinos, con la leyenda “S4” en un lado y ranurados en el otro lado. Los comprimidos pueden dividirse en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Acetato de eslicarbazepina está indicado como:
terapia complementaria en adultos con convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Acetato de eslicarbazepina debe añadirse a la terapia anticonvulsiva existente. La dosis inicial recomendada es 400 mg una vez al día, que debe incrementarse a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

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.

Insuficiencia renal

El tratamiento de pacientes adultos con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y la dosis debe ajustarse 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 400 mg cada dos días durante 2 semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg. Sin embargo, la dosis puede aumentarse 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.

Las farmacocinéticas de acetato de eslicarbazepina no han sido evaluadas en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 4.4 y 5.2) y, por lo tanto, no se recomienda el uso en estos pacientes.

Forma de administración

Vía oral.

Acetato de eslicarbazepina puede ser administrado con o sin alimentos.

Cambio de preparaciones

Debido a que no hay datos disponibles de biodisponibilidad comparativa para las formulaciones en comprimidos y suspensión, el cambio de los pacientes de una formulación a la otra debe ser realizado 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 acetato de eslicarbazepina, 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. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman acetato de eslicarbazepina. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo. En la experiencia post comercialización con el

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

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

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen tailandés 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 tailandesa 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 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 ascendencia europea y japonesa

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 farmacológica con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A *3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2 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 se conoce que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA-A*3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados solamente en aquellos casos en los que los beneficios superen a los 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, deberá discontinuarse 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 cardíaca), 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.

Advertencias sobre excipientes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solamente en adultos.

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

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

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

Fenitoína

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

Lamotrigina

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

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero 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 CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.6).

Simvastatina

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

Rosuvastatina

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

Warfarina

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

Digoxina

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

Inhibidores de la 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 con potenciales 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 lo 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 de éste.

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 acetato de eslicarbazepina. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

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

En el neonato

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

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina 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 acetato de eslicarbazepina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve 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

En estudios controlados con placebo involucrando 1.192 pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial (856 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 336 tratados con placebo), 45,3% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 24,4% de los pacientes tratados con placebo 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.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia post comercialización 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 post comercialización

| Sistema de Clasificación de Órganos | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco Frecuentes | Frecuencia desconocida |
|---|----------------|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Anemia | Trombocitopenia, leucopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad | |
| Trastornos endocrinos | | | Hipotiroidismo | |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | | Hiponatremia, disminución del apetito | Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio | Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad /déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad | |

| | | | | |
|--|--------------------|--|---|--|
| Trastornos del sistema nervioso | Mareo, somnolencia | Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio | Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña | |
| Trastornos oculares | | Diplopía, visión borrosa | Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | Hipoacusia, Acúfenos | |
| Trastornos cardiacos | | | Palpitaciones, Bradicardia | |
| Trastornos vasculares | | | Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | Epistaxis, dolor torácico | |
| Trastornos gastrointestinales | | Náuseas, vómitos, diarrea | Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | Trastornos Hepáticos | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Erupción cutánea | Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica | Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y |

| | | | | |
|---|--|--|---|--|
| | | | | síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | | Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades | |
| Trastornos renales y Urinarios | | | Infección del tracto urinario | |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | Fatiga, alteración de la marcha, astenia | Malestar, escalofríos, edema periférico | |
| Exploraciones complementarias | | | 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 transaminasas elevadas | |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimientos | | | Toxicidad medicamentosa, caídas, quemadura térmica | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

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

Intervalo PR

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

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, 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 ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido notificadas en la experiencia post comercialización con el tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver la sección 4.4).

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: <http://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del sistema nervioso central, tales como vértigo, inestabilidad para caminar y hemiparesia en sobredosis accidental con 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 aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 5.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efecto farmacodinámico

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

Eficacia clínica

Población adulta

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

Población 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 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

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

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades 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 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 la forma inalterada, y un tercio como conjugado glucurónido.

Linealidad/no-linealidad

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

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

No se recomienda el uso de acetato de 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indican peligros 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

- Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo A)
- hipromelosa (Methocel K 100 premium LVCR)
- estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Alu-PVC en formato de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 72, 80, 84, 90 y 100 comprimidos
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Jubilant Pharmaceuticals nv
Parque empresarial Axxes
Guldensporenpark 22 - Bloque C
9820 Merelbeke
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2021

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