

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Oxcarbazepina TecniGen 300 mg comprimidos EFG  
Oxcarbazepina TecniGen 600 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Oxcarbazepina TecniGen 300 mg comprimidos EFG:  
Cada comprimido contiene 300 mg de oxcarbazepina.

Oxcarbazepina TecniGen 600 mg comprimidos EFG  
Cada comprimido contiene 600 mg de oxcarbazepina

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Los comprimidos son oblongos, de color rosa brillante y con una ranura en una cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Oxcarbazepina TecniGen está indicado para el tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas.

Oxcarbazepina TecniGen está indicado para ser utilizado en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.

#### 4.2. Posología y forma de administración

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen se inicia con una dosis clínicamente eficaz administrada en dos tomas. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica del paciente. Cuando Oxcarbazepina TecniGen sustituye a otros medicamentos antiepilépticos la(s) dosis de lo(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) concomitante(s) debe ser reducida gradualmente al inicio del tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen. Durante la terapia combinada, como la carga total de medicamento antiepiléptico del paciente aumenta, puede ser necesario reducir la dosis del medicamento antiepiléptico concomitante y/o aumentar más lentamente la dosis de Oxcarbazepina TecniGen (ver sección 4.5.).

Oxcarbazepina TecniGen puede tomarse con o sin alimentos.

En ausencia de alteraciones renales, las recomendaciones posológicas siguientes rigen para todos los pacientes (ver sección 5.2). No es necesario controlar el nivel plasmático del fármaco para optimizar el tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen.

La ranura de los comprimidos de Oxcarbazepina TecniGen permite dividir el comprimido en dos dosis iguales, lo cual facilita al paciente tragar más fácilmente los comprimidos.

Para los niños que no puedan tragar los comprimidos o cuando la dosis requerida no pueda ser administrada

utilizando comprimidos, se encuentran disponibles otras formas farmacéuticas que contienen oxcarbazepina.

## **Adultos**

### Monoterapia

El tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Los efectos terapéuticos se observan a dosis entre 600 mg/día y 2.400 mg/día.

Los ensayos controlados con monoterapia en pacientes no tratados con medicamentos antiepilépticos mostraron que la dosis de 1.200 mg/día era una dosis efectiva; sin embargo, una dosis de 2.400 mg/día ha demostrado ser efectiva en pacientes refractarios a los que se les cambió el tratamiento con otros medicamentos antiepilépticos a la monoterapia con Oxcarbazepina TecniGen.

En condiciones hospitalarias controladas, se han alcanzado aumentos posológicos de hasta 2.400 mg/día en 48 horas.

### Terapia combinada

El tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen debe iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos aproximadamente semanales a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Se han observado respuestas terapéuticas con dosis de 600 a 2.400 mg/día.

Dosis diarias de 600 a 2.400 mg/día han mostrado ser efectivas en un ensayo controlado de terapia combinada aunque la mayoría de pacientes no toleraban la dosis de 2.400 mg/día sin reducir los medicamentos antiepilépticos concomitantes, principalmente debido a efectos adversos relacionados con el SNC. En los ensayos clínicos no se han estudiado de forma sistemática dosis diarias superiores a 2.400 mg/día.

## **Personas de edad avanzada**

En personas de edad avanzada con función renal comprometida se recomienda un ajuste de la dosis (ver "Pacientes con insuficiencia renal"). Para pacientes con riesgo de hiponatremia ver sección 4.4.

## **Niños**

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen debe iniciarse con una dosis de 8-10 mg/kg/día administrada en dos tomas separadas. En terapia combinada, se han observado efectos terapéuticos con una dosis de mantenimiento cuya mediana es de aproximadamente 30 mg/kg/día. Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse a razón de 10 mg/kg/día como mínimo, a intervalos aproximadamente semanales a partir de la dosis inicial, hasta una dosis máxima de 46 mg/kg/día, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2).

Oxcarbazepina TecniGen está indicado para su uso en niños desde los 6 años de edad. Se ha evaluado la seguridad y la eficacia en ensayos clínicos controlados con aproximadamente 230 niños menores de 6 años (hasta un mes de edad). Oxcarbazepina TecniGen no se recomienda en niños menores de 6 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido adecuadamente demostradas.

Todas las recomendaciones posológicas anteriores (adultos, personas de edad avanzada y niños) están basadas en las dosis estudiadas en los ensayos clínicos para todos los grupos de edad. Sin embargo, pueden considerarse dosis iniciales más bajas si se considera apropiado.

## **Pacientes con insuficiencia hepática**

En pacientes con alteración hepática ligera a moderada no se requiere un ajuste posológico. Oxcarbazepina TecniGen no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por tanto, se debe tener precaución durante la administración a pacientes con alteración grave (ver sección 5.2).

### **Pacientes con insuficiencia renal**

En los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), el tratamiento con Oxcarbazepina TecniGen debe iniciarse con la mitad de la dosis inicial habitual (300 mg/día), e incrementarse a intervalos mínimos semanales hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2).

El escalado de dosis en pacientes con insuficiencia renal puede requerir un mayor control.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Ideación/comportamiento suicida

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para oxcarbazepina.

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

#### Hipersensibilidad

Durante el periodo de post comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad de Clase I (inmediata) incluyendo exantema, prurito, urticaria, angiodema y notificaciones de anafilaxis. En pacientes, después de tomar la primera o siguientes dosis de oxcarbazepina, se han notificado casos de anafilaxis y angiodema que afectan a glotis, laringe, labios y párpados. Si un paciente desarrolla este tipo de reacciones después del tratamiento con oxcarbazepina, el medicamento debe retirarse inmediatamente y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Debe informarse a los pacientes que hayan desarrollado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25-30% de ellos puede experimentar reacciones de hipersensibilidad (p.ej. reacciones cutáneas graves) con oxcarbazepina (ver sección 4.8).

Las reacciones de hipersensibilidad, incluidas las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, pueden también producirse en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar a la piel, al hígado, al sistema circulatorio y linfático o a otros órganos, tanto de manera individual como conjuntamente en el contexto de una reacción sistémica (ver sección 4.8). En general, si se producen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, debe retirarse oxcarbazepina inmediatamente.

#### Reacciones dermatológicas

Se han descrito muy raramente casos de reacciones dermatológicas graves asociados con el uso de oxcarbazepina, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y eritema multiforme. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización ya que dichas reacciones pueden ser amenazantes para la vida y en casos muy raros pueden tener un pronóstico fatal. Los casos asociados a oxcarbazepina pueden producirse tanto en niños como en adultos. El tiempo medio de aparición fue de 19 días. Se describieron algunos casos aislados de recurrencia de reacciones cutáneas graves cuando se volvían a tratar con oxcarbazepina. Los pacientes que desarrollen una reacción cutánea con oxcarbazepina deberán ser evaluados en seguida y el tratamiento con oxcarbazepina deberá interrumpirse inmediatamente a menos que la erupción cutánea esté claramente no relacionada con el medicamento. En caso de interrupción del tratamiento, debe considerarse la posibilidad de sustituir

oxcarbazepina por otro medicamento antiepiléptico con el fin de evitar crisis de retirada. El tratamiento con oxcarbazepina no debe reiniciarse en aquellos pacientes que han interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3).

#### Alelo HLA-B\*1502 – en chinos Han, tailandesas y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*1502 en individuos chinos Han y tailandeses está asociado con el riesgo de desarrollar las reacciones cutáneas graves conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La estructura química de la oxcarbazepina es similar a la de la carbamazepina, y es posible que los pacientes que son positivos para HLA-B\* 1502 también pueden presentar el riesgo de SSJ después del tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos datos que sugieren que tal asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia en la población de chinos Han y tailandesa del alelo HLA-B\* 1502 es de un 10%. Siempre que sea posible, estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina o para principios activos relacionados. Si los pacientes de estos orígenes dan positivos para el alelo HLA-B\* 1502, el uso de oxcarbazepina puede considerarse si se estima que los beneficios superan los riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15 % en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas genéticas en poblaciones de riesgo para detectar la presencia del alelo HLA-B\* 1502.

La prevalencia del alelo HLA-B\* 1502 es insignificante, por ejemplo en los descendientes de europeos, africanos, en las poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

#### Alelo HLA-A\*3101 en descendientes de europeos y población japonesa

Hay algunos datos que indican que HLA-A\* 3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas de hipersensibilidad inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y población japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A\* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas, tiene una prevalencia del 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente el 10% en la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A\* 3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos graves) desde un 5,0% en la población general hasta un 26,0% entre los pacientes de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo desde un 5,0% hasta un 3,8 %.

No hay datos suficientes que avalen una recomendación para detectar la presencia 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 se sabe que son positivos para el alelo HLA-A\* 3101, el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados se pueden considerar si se estima que los beneficios superan los posibles riesgos.

#### Hiponatremia

Hasta en un 2,7% de los pacientes tratados con oxcarbazepina se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l, normalmente asintomáticos y que no requieren ajuste terapéutico. La experiencia de los ensayos clínicos indica que los niveles séricos de sodio se normalizan cuando se reduce la dosis, se interrumpe el tratamiento con oxcarbazepina o se trata al paciente de manera conservadora (p.ej., restricción de líquidos). En pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio, o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que reducen los niveles de sodio (p.ej., diuréticos, desmopresina) así como AINES (p.ej., indometacina), deben medirse los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento. Después se deben medir los niveles de sodio sérico tras dos semanas aproximadamente y luego a intervalos mensuales durante los tres primeros meses de tratamiento o de acuerdo con las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo son especialmente importantes en personas de edad avanzada. En pacientes que ya estén en tratamiento con oxcarbazepina e inicien

tratamiento con medicamentos que disminuyan los niveles de sodio, deben seguirse los mismos controles de sodio. En general, si se producen síntomas clínicos que sugieran una hiponatremia durante el tratamiento con oxcarbazepina (ver sección 4.8) debe considerarse la realización de controles de sodio sérico. A los demás pacientes se les puede controlar los niveles séricos de sodio como parte de los análisis de rutina.

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco secundario deben controlarse el peso regularmente para determinar una posible retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca, deben controlarse los niveles de sodio sérico. Los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción cardíaca (p.ej., bloqueo auricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente, ya que oxcarbazepina puede, en casos muy raros, conllevar un deterioro de la conducción cardíaca.

#### Función hepática

Se han descrito casos muy raros de hepatitis, que la mayoría de los casos se resolvieron favorablemente. Cuando se sospeche de una enfermedad hepática, debe evaluarse la función hepática y considerarse la interrupción del tratamiento con oxcarbazepina.

#### Efectos hematológicos

Durante la experiencia post-comercialización se han observado casos muy raros de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con oxcarbazepina (ver sección 4.8).

Deberá considerarse la interrupción del tratamiento si hay alguna evidencia de aparición de desarrollo significativo de depresión de médula ósea.

#### Anticonceptivos hormonales

Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de oxcarbazepina y anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos (ver sección 4.5). Si se usa oxcarbazepina, se recomienda utilizar adicionalmente otros métodos no hormonales de anticoncepción.

#### Alcohol

Se debe tener precaución si se consume alcohol durante el tratamiento con oxcarbazepina debido al posible efecto sedante sinérgico.

#### Retirada

Al igual que todos los medicamentos antiepilépticos, oxcarbazepina debe retirarse gradualmente para minimizar la posibilidad de que se produzca un aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas.

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

#### Inducción enzimática

Oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxiderivado MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de los enzimas CYP3A4 y CYP3A5

Del citocromo P450, responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores (p.ej., ciclosporina, tacrolimus), anticonceptivos orales (ver más adelante) y algunos otros medicamentos antiepilépticos (p.ej., carbamazepina), lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros antiepilépticos).

*In vitro*, oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de UDP-glucuroniltransferasa (no se conocen los efectos de enzimas específicos de esta familia). Por lo tanto oxcarbazepina y MHD *in vivo*, pueden tener un efecto inductor leve sobre el metabolismo de medicamentos eliminados principalmente por conjugación a través de UDP-glucuroniltransferasa. Al iniciar el tratamiento con oxcarbazepina o al cambiar la dosis, es posible que el nuevo nivel de inducción se alcance tras 2 ó 3 semanas.

Si se interrumpe el tratamiento con oxcarbazepina, puede ser necesario reducir la dosis de las medicaciones concomitantes, y ésta debe decidirse en base a la monitorización clínica y/o a la monitorización de los niveles plasmáticos. Es posible que la inducción disminuya de manera gradual durante 2 ó 3 semanas tras

la interrupción del tratamiento.

Anticonceptivos hormonales: oxcarbazepina demostró tener influencia sobre los componentes de un anticonceptivo oral – etinestradiol (EE) y levonogestrel (LNG). Los valores medios de AUC de EE y LNG disminuyeron entre un 48-52% y 32-52%, respectivamente. Por tanto, el uso concomitante de oxcarbazepina y anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos (ver sección 4.4). Deberá utilizarse otro método anticonceptivo fiable.

#### Inhibición enzimática

La oxcarbazepina y MHD inhiben CYP2C19. Por tanto, pueden aparecer interacciones cuando se administran conjuntamente altas dosis de oxcarbazepina con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C19 (p.ej. fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta un 40% cuando se administró oxcarbazepina a dosis superiores a 1.200 mg/día (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros anticonvulsivos).

En este caso, es posible que se necesite una reducción de la dosis de la fenitoína administrada concomitantemente (ver sección 4.2).

#### Medicamentos antiepilépticos

Las interacciones posibles de oxcarbazepina con otros medicamentos antiepilépticos fueron valoradas en ensayos clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores medios de AUC y  $C_{min}$  se resume en la tabla siguiente:

#### **Resumen de las interacciones e los medicamentos antiepilépticos con oxcarbazepina**

Medicamentos antiepilépticos	Influencia de oxcarbazepina sobre el medicamento antiepiléptico	Influencia del medicamento antiepiléptico sobre MHD
Coadministrado	Concentración	Concentración
Carbamazepina	Disminución del 0-22% (30% de aumento del epóxido de carbamazepina)	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Lamotrigina	Ligera disminución	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14-15%	Disminución del 30-31%
Fenitoína	Aumento del 0-40%	Disminución del 29-35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0-18%

*\*Los estudios preliminares indican que carbamazepina puede conllevar una disminución de las concentraciones de lamotrigina, posiblemente de relevancia en niños, pero la interacción potencial de oxcarbazepina parece inferior a las observadas con medicamentos inductores enzimáticos administrados concomitantemente (carbamazepina, fenobarbitona y fenitoína).*

En adultos los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 (p.ej; carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos de MHD (29-40%); en niños de 4 a 12 años, el aclaramiento de MHD aumentó aproximadamente en un 35%, comparado con la monoterapia, al administrar uno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. El tratamiento concomitante de oxcarbazepina y lamotrigina se ha asociado con un aumento del riesgo de efectos adversos (náuseas, somnolencia, mareo y cefalea). Cuando se administran concomitantemente uno o varios medicamentos antiepilépticos con oxcarbazepina, se tendrá en cuenta caso por caso, un ajuste meticuloso de la dosis y/o monitorización de los niveles plasmáticos, sobre todo en pacientes pediátricos tratados concomitantemente con lamotrigina.

No se ha observado autoinducción con oxcarbazepina. Interacciones con otros fármacos

Cimetidina, eritromicina, viloxacina, warfarina y dextropropoxifeno no ejercen ningún efecto sobre la

farmacocinética de MHD.

La interacción entre oxcarbazepina e IMAOs es teóricamente posible debido a una relación estructural de oxcarbazepina con los antidepresivos tricíclicos.

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes en tratamiento con antidepresivos tricíclicos y no se observaron interacciones clínicamente relevantes.

La combinación de litio y oxcarbazepina puede provocar un aumento de la neurotoxicidad.

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

##### Embarazo

##### Riesgo asociado con la epilepsia y con los medicamentos epilépticos en general:

Se ha demostrado que la prevalencia de malformaciones en niños de madres con epilepsia, es de dos a tres veces mayor que en la población general, que tiene una incidencia del 3%. En la población que ha estado en tratamiento con politerapia, se ha detectado un aumento de las malformaciones, sin embargo, no se ha aclarado en qué proporción son responsables el tratamiento y/o la enfermedad.

Además, no debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial para la madre y el feto.

##### Riesgo relacionado con la oxcarbazepina

Los datos clínicos de exposición durante un embarazo son aún insuficientes para evaluar el potencial teratogénico de oxcarbazepina. En estudios en animales se observaron a niveles de dosis tóxicas para la madre, un aumento en la embriomortalidad, retraso en el crecimiento y malformaciones (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si una mujer en tratamiento con oxcarbazepina quedase embarazada o planease quedarse embarazada, el uso de este medicamento debe reevaluarse cuidadosamente. Deben administrarse entonces dosis mínimas eficaces y debe administrarse preferiblemente como monoterapia siempre que sea posible al menos durante los tres primeros meses de embarazo.
- Las pacientes deben ser informadas del posible aumento del riesgo de malformaciones y deben tener la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal.
- Durante el embarazo, no debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz con oxcarbazepina, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial para la madre y el feto.
- Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a oxcarbazepina durante el embarazo son contradictorios y no se puede descartar un posible riesgo.

##### Monitorización y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a un déficit de ácido fólico, posible causa de anomalía en el feto. Se recomienda un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Dado que la eficacia de estos suplementos no está probada, puede ofrecerse un diagnóstico prenatal específico, incluso para mujeres con un tratamiento suplementario de ácido fólico.

##### En el recién nacido

Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato causados por fármacos antiepilépticos. Como precaución debe administrarse Vitamina K<sub>1</sub> como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato.

##### Lactancia

En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en la leche materna. Datos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de MHD en niños lactantes son de 0,2-0,8 µg/ml, lo que corresponde a hasta un 5% de la concentración plasmática de MHD materna. A pesar de que la exposición parece ser baja, no se puede descartar un posible riesgo para el bebé. Por ello, la toma de

decisión sobre si dar el pecho durante el tratamiento con [nombre del medicamento] deberá tener en consideración tanto el beneficio de la lactancia como el riesgo potencial de efectos secundarios para el bebé. En el caso de darle el pecho, el bebé debe ser monitorizado por los posibles efectos adversos tales como somnolencia y poco aumento de peso.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Oxcarbazepina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas con frecuencia son somnolencia, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga y ocurren en más de un 10% de los pacientes.

El perfil de efectos indeseados por sistema orgánico se basa en los acontecimientos adversos de los ensayos clínicos valorados como relacionados con oxcarbazepina. También se tuvieron en cuenta los informes clínicamente relevantes sobre eventos adversos procedentes de los programas de uso compasivo y de la experiencia postcomercialización.

*Estimación de la frecuencia\*: muy frecuente  $\geq 1/10$ ; frecuente  $\geq 1/100 - < 1/10$ ; poco frecuente  $\geq 1/1.000 - < 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000 - < 1/1.000$ ; muy raro  $< 1/10.000$ ; frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles.*

##### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuente

Muy raro

Desconocido

Leucopenia.

Trombocitopenia.

Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia.

##### **Trastornos del sistema inmunitario**

Muy raro

Hipersensibilidad (incluida hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por acontecimientos tales como exantema, fiebre. Pueden verse afectados otros órganos o sistemas como el sistema circulatorio y linfático (p.ej. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopenia, esplenomegalia), hígado (p.ej. pruebas de la función hepática anormales, hepatitis) músculos y articulaciones (p.ej. inflamación de las articulaciones, mialgia, artralgia), sistema nervioso (p.ej. encefalopatía hepática), riñón (p.ej. proteinuria, nefritis intersticial, insuficiencia renal), pulmones (p.ej. disnea, edema pulmonar, asma, broncoespasmos, enfermedad pulmonar intersticial), angiodema.

Reacciones anafilácticas.

Desconocido

##### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuente

Muy raro

Hiponatremia.

Hiponatremia asociada con signos y síntomas tales como crisis epilépticas, confusión, nivel de conciencia bajo, encefalopatía (ver también



**Trastornos psiquiátricos**

Frecuente

Trastornos del sistema nervioso para otros efectos indeseados), trastornos de la visión (p.ej. visión borrosa), vómitos, náuseas\*.

Estado confusional, depresión, apatía, agitación (p.ej. nerviosismo), labilidad afectiva

**Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuente

Somnolencia, cefalea, mareo.

Frecuente

Ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia.

**Trastornos oculares**

Muy frecuentes

Diplopía.

Frecuente

Visión borrosa, alteraciones visuales.

**Trastornos del oído y del laberinto**

Frecuente

Vértigo.

**Trastornos cardíacos**

Muy raro

Arritmia, bloqueo auricoventricular.

**Trastornos vasculares**

Desconocido

Hipertensión.

**Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuente

Náuseas, vómitos.

Frecuente

Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.

Muy raro

Pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa.

**Trastornos hepato biliares**

Muy raro

Hepatitis.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuente

Exantema, alopecia, acné.

Poco frecuente.

Urticaria.

Muy raro

Angiodema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme (ver sección 4.4).

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raro

Lupus eritematoso sistémico.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Muy frecuente

Fatiga.

Frecuente

Astenia.

**Exploraciones complementarias**

Poco frecuente

Aumento de enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

\*Durante el uso de oxcarbazepina, se puede desarrollar muy raramente, hiponatremia clínicamente significativa (sodio <125 mmol/l). Generalmente, ocurre durante los 3 primeros meses del tratamiento con oxcarbazepina, aunque ha habido pacientes que han tenido por primera vez un valor de sodio en sangre <125 mmol/l tras más de un año del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de disminución de densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con oxcarbazepina.

El mecanismo por el cual oxcarbazepina afecta al metabolismo óseo se desconoce.

## 4.9. Sobredosis

Se han descrito casos aislados de sobredosis. La dosis máxima ingerida fue de aproximadamente 24.000 mg. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento sintomático. Los síntomas de sobredosis incluyen somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, hiperquinesia, hiponatremia, ataxia y nistagmo. No existe antídoto específico. Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según proceda. Se debe considerar la eliminación del medicamento por lavado gástrico y/o inactivación mediante carbón activado.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, derivados de carboxamida. Código ATC: N03AF02

#### Efectos farmacodinámicos

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito MHD (ver sección 5.2). El mecanismo de acción de oxcarbazepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden también contribuir a los efectos anticonvulsivos. No se hallaron interacciones significativas con receptores moduladores ni con neurotransmisores cerebrales.

En animales, oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, son anticonvulsivos potentes y eficaces. En roedores, protegen frente a la crisis tónico-clónicas generalizadas y, en menor grado, de las crisis clónicas; también eliminan o reducen la frecuencia de crisis epilépticas parciales que se repiten de forma crónica en los monos Rhesus con implantes de aluminio. No se observó tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsiva) en las crisis tónico-clónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente con oxcarbazepina o MHD durante 5 días ó 4 semanas, respectivamente.

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de oxcarbazepina a hombres voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de  $C_{max}$  de MHD fue de 34  $\mu\text{mol/l}$ , con un  $t_{max}$  mediano correspondiente de 4,5 horas.

En un estudio de balance de masas en humanos, sólo el 2% de la radioactividad total en plasma se atribuyó a oxcarbazepina inalterada, aproximadamente un 70% a MHD y el resto a metabolitos secundarios menores que fueron eliminados rápidamente.

Los alimentos no afectan a la velocidad y grado de absorción de oxcarbazepina; por tanto, Oxcarbazepina TecniGen puede tomarse con o sin alimentos.

#### Distribución

El volumen aparente de distribución de MHD es de 49 litros.

Aproximadamente el 40% de MHD se fija a proteínas séricas, principalmente a albúmina. La unión no depende de la concentración sérica en el rango terapéuticamente relevante. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida.

Oxcarbazepina y MHD, atraviesan la placenta. Las concentraciones plasmáticas de MHD en la madre y el neonato fueron similares en un caso.

### Metabolismo

Los enzimas citosólicos del hígado transforman rápidamente la oxcarbazepina en MHD, responsable principal del efecto farmacológico de oxcarbazepina. MHD es metabolizado adicionalmente por conjugación con el ácido glucurónico. Cantidades menores (4% de la dosis) son oxidadas al metabolito farmacológicamente inactivo (10, 11-dihidroxiderivado, DHD).

### Eliminación

Oxcarbazepina se elimina del organismo en su mayor parte en metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Más de 95% de la dosis aparece en la orina con menos del 1% como oxcarbazepina inalterada. Menos del 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta en la orina, como glucurónidos de MHD (49%), o como MHD inalterado (27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente el 3% de la dosis y los conjugados de la oxcarbazepina el 13% de la dosis.

La oxcarbazepina se elimina rápidamente del plasma con una semivida aparente de 1,3 a 2,3 horas. Por el contrario, la semivida plasmática aparente de MHD es en promedio, de  $9,3 \pm 1,8$  h.

### Proporcionalidad de la dosis

En pacientes en los que se administra oxcarbazepina dos veces al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de MHD se alcanzan en 2 ó 3 días. En estado estacionario, la farmacocinética de MHD es lineal y proporcional a la dosis en el rango posológico de 300 a 2.400 mg/día.

### Poblaciones especiales

#### **Pacientes con alteraciones hepáticas:**

La farmacocinética y el metabolismo de oxcarbazepina y MHD se evaluaron en voluntarios sanos y en individuos con alteración hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La alteración hepática leve a moderada no afectó a la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave.

#### **Pacientes con alteración renal:**

Existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de MHD. Cuando oxcarbazepina se administra en una dosis única de 300 mg, en pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) la semivida de eliminación de MHD se prolonga en un 60-90% (16 a 19 horas) con el correspondiente aumento de AUC al doble comparado con adultos con función renal normal (10 horas).

#### **Niños**

La farmacocinética de oxcarbazepina se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró oxcarbazepina a dosis entre 10-60 mg/kg/día. El aclaramiento de MHD ajustado por peso corporal descende al incrementar la edad y el peso aproximándose al de los adultos. El aclaramiento medio ajustado por peso en niños de 4 a 12 años de edad es aproximadamente un 40% más elevado que el de adultos. Por lo tanto, la exposición de MHD en estos niños se espera que sea alrededor de dos tercios aproximadamente la de adultos tratados con una dosis ajustada por peso similar. En pacientes de 13 años de edad y mayores, al incrementar el peso, se espera que el aclaramiento de MHD ajustado por peso alcance el de adultos.

#### **Personas de edad avanzada:**

Tras la administración de dosis únicas (300 mg) y dosis múltiples (600 mg/día) de oxcarbazepina a voluntarios de edad avanzada (de 60 a 82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de AUC de MHD fueron de un 30 a un 60% mayores que en voluntarios más jóvenes (de 18 a 32 años). La comparación del aclaramiento de creatinina en voluntarios jóvenes y en voluntarios personas de edad avanzada, indicó que la diferencia era debida a una menor aclaramiento de creatinina relacionado con la edad. No son necesarias recomendaciones posológicas especiales ya que las dosis terapéuticas se ajustan de forma individual.

**Sexo:**

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o personas de edad avanzada relacionadas con el sexo.

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Estos datos revelaron que no existen riesgos especiales en humanos en base a los estudios de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de seguridad farmacológica, y de genotoxicidad efectuados con oxcarbazepina y con el metabolito farmacológicamente activo, el monohidroxiderivado MHD.

Se observó evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas pero no en estudios en ratones o perros. La relevancia clínica de estos hallazgos en ratas todavía es desconocida ya que no existen informes de tales cambios en pacientes.

Los test inmunoestimulatorios en ratones mostraron que MHD (y en menor grado, oxcarbazepina) puede inducir hipersensibilidad retardada.

Los ensayos en animales revelaron efectos tales como aumentos en la incidencia de embriomortalidad y un cierto retraso en el crecimiento pre y postnatal a niveles de dosis tóxicos para la madre. Se produjo un aumento en malformaciones fetales en ratas en uno de los ocho estudios de embriotoxicidad, realizados con oxcarbazepina o con su metabolito farmacológicamente activo (MHD), a una dosis que también mostró toxicidad materna (ver sección 4.6).

En los estudios de carcinogénesis, se observó inducción de tumores hepáticos (ratas y ratones), testiculares y de células granulosas del tracto genital femenino (ratas) en los animales tratados. La aparición de tumores hepáticos fue muy probablemente una consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto inductor que aunque no puede excluirse es débil o está ausente en los pacientes tratados con oxcarbazepina. Los tumores testiculares pueden haber sido inducidos por un aumento en la concentración de hormona luteinizante. Debido a la ausencia de tal aumento en humanos, estos tumores son considerados como carentes de relevancia clínica. En el estudio de carcinogenicidad con MHD en ratas, se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de tumores en las células granulosas del tracto genital femenino (cerviz y vagina). Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición comparables a los niveles de exposición esperada en humanos. El mecanismo por el cual se desarrollan estos tumores no ha sido aclarado, por tanto, se desconoce la relevancia clínica de estos tumores.

**6 . DATOS FARMACÉUTICOS****6.1. Lista de excipientes**

Celulosa microcristalina.  
Hidroxipropilcelulosa.  
Croscarmelosa sódica.  
Estearato de magnesio.  
Dióxido de sílice coloidal.  
Óxido de hierro amarillo.  
Óxido de hierro rojo.

**6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Oxcarbazepina TecniGen 300 y 600 mg comprimidos se presenta en blíster de PVC/Aluminio con 100 ó 500 comprimidos.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación de medicamentos no utilizados 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**

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.  
Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,  
28108 Alcobendas (Madrid) ESPAÑA

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

Oxcarbazepina TecniGen 300 mg comprimidos EFG: 74.472

Oxcarbazepina TecniGen 600 mg comprimidos EFG: 74.473

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

Oxcarbazepina TecniGen 300 mg comprimidos EFG: JULIO 2011

Oxcarbazepina TecniGen 600 mg comprimidos EFG: JULIO 2011

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

Texto revisado en junio de 2022.