

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Oxcarbazepina NORMON 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Oxcarbazepina NORMON 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

## **2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Oxcarbazepina NORMON 300 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de oxcarbazepina.

Oxcarbazepina NORMON 600 mg: Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de oxcarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Comprimido recubierto con película (comprimidos).

Oxcarbazepina NORMON 300 mg: comprimidos recubiertos de color amarillo, alargados, ranurados y serigrafiados.

Oxcarbazepina NORMON 600 mg: comprimidos recubiertos de color rosado, alargados, ranurados y serigrafiados.

La ranura de los comprimidos de oxcarbazepina NORMON 300 y 600 mg permite dividir el comprimido en dos dosis iguales.

## **4. DATOS CLINICOS**

### **4.1. Indicaciones terapéuticas**

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

Oxcarbazepina 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 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 sustituye a otros medicamentos antiepilépticos, la(s) dosis de lo(s) medicamento(s) antiepiléptico(s) concomitante(s) debe(n) ser reducida gradualmente al inicio del tratamiento con oxcarbazepina. 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 (ver sección 4.5. “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Oxcarbazepina puede tomarse con o sin alimentos.

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

Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos mitades para facilitar al paciente la deglución del comprimido. La ranura de oxcarbazepina NORMON permite dividir el comprimido en

dos dosis iguales. 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 deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas. Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 600 mg/día, 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 de otros medicamentos antiepilépticos a la monoterapia con oxcarbazepina.

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

### Terapia combinada

El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas. Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse hasta un máximo de 600 mg/día, 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 mg/día 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.

### **Pacientes de edad avanzada**

En pacientes 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 "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

### **Niños de 6 años o mayores**

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina 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 estuviera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 10 mg/kg/día, 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 "Propiedades farmacocinéticas").

Oxcarbazepina está indicado para su uso en niños de 6 años o mayores. La seguridad y la eficacia han sido evaluadas en ensayos clínicos controlados que incluían aproximadamente 230 niños menores de 6 años (hasta 1 mes de edad). Oxcarbazepina no está indicada en pacientes menores de 6 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido adecuadamente demostradas.

Todas las recomendaciones posológicas anteriores (adultos, pacientes 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 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: “Propiedades farmacocinéticas”).

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

En los pacientes con función renal alterada (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min), el tratamiento con oxcarbazepina 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 “Propiedades farmacocinéticas”).

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

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

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

Riesgo de suicidio

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 del riesgo para Oxcarbazepina NORMON.

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

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad de Clase I (inmediata) incluyendo exantema, prurito, urticaria, angioedema y notificaciones de anafilaxis. En pacientes, después de tomar la primera o siguientes dosis de oxcarbazepina, se han notificado casos de anafilaxis y angioedema 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: “Reacciones adversas”).

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 observado muy raramente reacciones dermatológicas graves en relación con el uso de oxcarbazepina, incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica (síndrome de Lyell) y eritema multiforme. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves, pueden requerir hospitalización, ya que estas situaciones pueden amenazar la vida y muy raramente ser fatales. Los casos asociados a oxcarbazepina ocurrieron tanto en niños como en adultos. El tiempo medio de aparición fue de 19 días.

Se han observado algunos casos aislados de recurrencia de la reacción cutánea grave cuando se volvían a tratar con oxcarbazepina. Los pacientes que desarrollan una reacción cutánea con oxcarbazepina deben ser evaluados de inmediato y retirar la oxcarbazepina inmediatamente a menos que la erupción cutánea esté claramente no relacionada con el medicamento. En caso de retirada del tratamiento, debe considerarse la sustitución de oxcarbazepina por otro medicamento antiepiléptico para evitar las crisis de retirada.

Oxcarbazepina no debe reiniciarse en pacientes que han discontinuado el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad (ver sección 4.3).

### *Alelo HLA-B\*1502 en chinos Han tailandeses 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 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 carbamazepina, y es posible que los pacientes que son positivos para HLA-B\*1502 también pueden presentar el riesgo de SJS 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 a 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 alelo 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 de 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 grave) 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., ingesta de líquidos restringida). 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 3 primeros meses de tratamiento o de acuerdo con las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo son especialmente importantes en pacientes 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 “Reacciones adversas”) 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. En caso de retención de líquidos o empeoramiento de la enfermedad cardíaca, deben controlarse los niveles de sodio sérico. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una medida importante a tomar. Como oxcarbazepina puede, muy raramente, llevar a un deterioro de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos pre-existentes de la conducción cardíaca (tales como bloqueo atrioventricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente.

### Función hepática

Se han descrito casos muy raros de hepatitis, que en 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 una 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: “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). 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 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 del citocromo P450 CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores (p. ej. ciclosporina, tacrolimus), anticonceptivos orales (ver más adelante) y otros medicamentos antiepilépticos (como carbamazepina) lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante la tabla resumen de los resultados con otros antiepilépticos).

*In vitro*, oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de UDP-glucuroniltransferasa (no se conocen los efectos en 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 la medicación concomitante y éste debe decidirse mediante monitorización clínica o de los niveles plasmáticos. Probablemente, la inducción disminuya gradualmente durante 2 ó 3 semanas tras la interrupción del tratamiento.

*Anticonceptivos hormonales*: se ha demostrado que oxcarbazepina influye en los dos componentes de un anticonceptivo oral: etinisétradiol (EE) y levonorgestrel (LNG). Los valores medios de la AUC del EE y LNG disminuyeron entre un 48-52% y 32-52% respectivamente. En consecuencia, el uso concomitante de oxcarbazepina con anticonceptivos hormonales puede hacer que estos anticonceptivos sean inefectivos (ver sección 4.4). Debe utilizarse otro método contraceptivo fiable.

#### **Inhibición enzimática**

La oxcarbazepina y MHD inhiben el CYP2C19. Por tanto, las interacciones pueden aparecer cuando se administran conjuntamente altas dosis de oxcarbazepina con medicamentos metabolizados principalmente por el CYP2C19 (p.ej. fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína se incrementaron hasta un 40 % cuando se administró oxcarbazepina a dosis por encima de 1200 mg/día (ver la tabla siguiente resumiendo los resultados con otros anticonvulsivantes). En este caso, puede requerirse una reducción de la fenitoína administrado concomitantemente (ver sección 4.2).

#### **Medicamentos antiepilépticos**

Las interacciones potenciales 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 resumen en la tabla siguiente:

#### **Resumen de las interacciones de 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 % |
| Acido valproico | Ninguna influencia  | Disminución del 0 -18 %  |

\*Estudios preliminares indican que la oxcarbazepina puede dar lugar a concentraciones de lamotrigina menores, posiblemente de importancia en niños, pero la interacción potencial de oxcarbazepina parece menor que la que se ha observado con medicamentos inductores enzimáticos administrados concomitantemente (carbamazepina, fenobarbitona y fenitoína).

Los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 (p.ej., carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos de MHD (29-40 %) en adultos; en niños de 4 a 12 años, el aclaramiento de MHD aumentó en aproximadamente un 35% cuando se administró uno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos en comparación con la monoterapia. La terapia concomitante de oxcarbazepina y lamotrigina se ha asociado con un aumento del riesgo de efectos adversos (náuseas, somnolencia, mareo y cefalea). Cuando se administran uno o varios medicamentos antiepilépticos conjuntamente con oxcarbazepina, debe considerarse caso por caso la necesidad de un ajuste cuidadoso de la dosis y/o la monitorización de los niveles plasmáticos, sobretudo en pacientes pediátricos tratados concomitantemente con lamotrigina.

No se ha observado autoinducción con oxcarbazepina.

#### **Interacciones con otros medicamentos**

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarina y dextropropoxifeno no tienen efecto sobre la farmacocinética de MHD.

La interacción entre oxcarbazepina e IMAOs es teóricamente posible debido a la relación estructural entre oxcarbazepina y los antidepresivos tricíclicos.

Los pacientes en terapia con antidepresivos tricíclicos se incluyeron en ensayos clínicos 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 la lactancia**

##### **Embarazo**

##### **Riesgo relacionado con la epilepsia y con los medicamentos antiepilépticos 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 oxcarbazepina:**

Todavía son insuficientes los datos clínicos sobre la exposición durante el embarazo para evaluar el potencial teratogénico de oxcarbazepina. En estudios con animales, se observaron, a niveles de dosis tóxicos para la madre, un aumento de la embrio-mortalidad, retraso en el crecimiento y malformaciones (ver sección 5.3).

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si una mujer que toma oxcarbazepina se queda embarazada o planea quedarse embarazada, el uso de este producto debe ser cuidadosamente re-evaluado. Deben administrarse 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 sobre la posibilidad de un riesgo incrementado de malformaciones y deben tener la posibilidad de un diagnóstico prenatal.
- Durante el embarazo, el tratamiento antiepiléptico eficaz con oxcarbazepina no debe interrumpirse, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial para la madre y del feto.

#### **Monitorización y prevención:**

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa de anomalía fetal. Se recomienda suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como la eficacia de este suplemento no ha sido probada, puede ofrecerse un diagnóstico prenatal específico incluso para mujeres con tratamiento suplementario de ácido fólico.

#### **En el recién nacido:**

Se han observado trastornos hematológicos en el neonato causados por fármacos antiepilépticos. Como precaución debe administrarse vitamina K<sub>1</sub> en las últimas semanas de embarazo y al recién nacido.

#### **Lactancia**

En humanos, la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche materna. Se halló una proporción de concentración en leche/plasma de 0,5 para ambos.

Los efectos en el niño expuesto a oxcarbazepina por esta vía son desconocidos. Así pues, oxcarbazepina no debe ser utilizado durante la lactancia.

#### **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 mayor frecuencia son somnolencia, cefalea, mareo, 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 post-comercialización.

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

|   |  |
|---|--|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b><br>Poco frecuente<br>Muy raro<br>No conocida | leucopenia<br>trombocitopenia<br>depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia  |
| <b>Trastornos del sistema inmunológico</b><br>Muy raro  | hipersensibilidad (incluida hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por acontecimientos tales como exantema, fiebre. Pueden verse afectados otros órganos o sistemas tales como el sistema circulatorio y linfático (p.ej. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, 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), angioedema |
| No conocida   | Reacciones anafilácticas   |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b><br>Frecuente<br>Muy raro                        | hiponatremia.<br>hiponatremia asociada con signos y síntomas tales como crisis epilépticas, confusión, nivel de conciencia bajo, encefalopatía (ver también “Trastornos del sistema nervioso” para otros efectos indeseados), trastornos de la visión (p.ej., visión borrosa), vómitos, náuseas <sup>†</sup>   |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b><br>Frecuente  | estado confusional, depresión, apatía, agitación (p.ej. nerviosismo), labilidad afectiva   |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b><br>Muy frecuente<br>Frecuente                                | somnolencia, cefalea, mareo<br>ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia   |
| <b>Trastornos oculares</b><br>Muy frecuente<br>Frecuente  | diplopía<br>visión borrosa, alteraciones visuales  |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b><br>Frecuente   | vértigo  |
| <b>Trastornos cardíacos</b><br>Muy raro   | arritmia, bloqueo auriculoventricular  |
| <b>Trastornos vasculares</b><br>No conocida   | hipertensión   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b><br>Muy Frecuente<br>Frecuente                                  | náuseas, vómitos<br>diarrea, estreñimiento, dolor abdominal  |

|  |   |
|--|---|
| Muy raro   | pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa   |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b><br>Muy raro   | hepatitis   |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b><br>Frecuente<br>Poco frecuente<br>Muy raro        | exantema, alopecia, acné<br>urticaria<br>angioedema, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme (ver sección 4.4.) |
| <b>Trastornos musculoesqueléticos, y del tejido conjuntivo</b><br>Muy raro                             | lupus eritematoso sistémico   |
| <b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b><br>Muy frecuente<br>Frecuente | fatiga<br>astenia   |
| <b>Exploraciones complementarias</b><br>Poco frecuente   | aumento de enzimas hepáticas, aumento de la fosfatada alcalina en sangre  |

\* Según la clasificación de la frecuencia del CIOMS (III)

† 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 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.)

Se han notificado casos de disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con oxcarbazepina NORMON.  
El mecanismo por el cual oxcarbazepina NORMON 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: N03A F 02

##### Efectos farmacodinámicos

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito MHD (ver sección 5.2: “Propiedades farmacocinéticas”). 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 anticonvulsivantes. No se hallaron interacciones significativas con receptores moduladores ni con neurotransmisores cerebrales.

En animales, oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, son anticonvulsivantes potentes y eficaces. En roedores, protegen frente a las 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 anticonvulsivante) en las crisis tónico-clónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente con oxcarbazepina o MHD durante 5 días o 4 semanas, respectivamente.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

Tras la administración oral de oxcarbazepina, ésta 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 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.

Tanto la oxcarbazepina como el MHD atraviesan la placenta. Las concentraciones en el plasma materno y neonatal 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 forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Mas del 95 % de la dosis aparece en 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 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 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 o 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 alteración hepática**

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**

En ensayos clínicos en pacientes pediátricos se evaluó la farmacocinética de la oxcarbazepina tras la administración de una dosis diaria única en un rango de 10 a 60 mg/kg. Se ha observado una reducción del aclaramiento de MHD ajustado al peso corporal a medida que la edad y el peso aumentan, acercándose al de los adultos. El valor del aclaramiento medio ajustado al peso en niños de 4 a 12 años es aproximadamente un 40% mayor que en los adultos. Como consecuencia, se prevé que la exposición de MHD en estos niños será dos tercios de la de los adultos tratados con una dosis similar ajustada al peso. Al aumentar el peso, en aquellos pacientes de 13 años o mayores, el aclaramiento de MHD ajustado al peso se prevé que llegue al de los adultos.

#### **Pacientes 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 ancianos, indicó que la diferencia era debida a un 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 pacientes de edad avanzada relacionadas con el sexo.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos preclínicos 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 tests 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 rata 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 “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

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 (cérvix y vagina). Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición comparables a los niveles de exposición esperados 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 FARMACEUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina  
Crospovidona  
Hipromelosa  
Laurilsulfato de sodio  
Sílice coloidal  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa  
Macrogol 6000  
Dióxido de titanio (E171)  
Talco

#### *Recubrimiento de los comprimidos de 300 mg únicamente:*

Oxido de hierro amarillo (E 172)

#### *Recubrimiento de comprimidos de 600 mg únicamente:*

Oxido de hierro rojo (E 172)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

2 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Oxcarbazepina NORMON 300 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases que contienen 100 comprimidos y envases clínicos con 500 comprimidos, en embalaje alveolar (blister) de Aluminio-PVC/PVDC 60.

Oxcarbazepina NORMON 600 mg comprimidos recubiertos con película se presenta en envases que contienen 100 comprimidos y envases clínicos con 500 comprimidos, en embalaje alveolar (blister) de Aluminio-PVC/PVDC 60.

#### **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 realizarán de acuerdo con la normativa local.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 – Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

#### **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION**

#### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/RENOVACION DE LA AUTORIZACION**

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

Abril 2013