



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OXCARBAZEPINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Antiepilépticos. Derivados de carboxamida.  
**Código ATC:** N03AF02.

### 3.1. Farmacodinamia

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito 10-monohidroxi (MHD). 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.

### 3.2. Farmacocinética

#### Absorción

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

El valor medio de  $C_{m\acute{a}x}$  de MHD fue de 24,9  $\mu\text{mol/L}$ , con un  $T_{m\acute{a}x}$  mediano correspondiente a 6 horas. Al administrar oxcarbazepina radio marcada, el 2% de la radioactividad total obtenida 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.

#### 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.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Biotransformación**

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 en su mayor parte en forma de metabolitos por vía renal. Más 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 vida media aparente de 1,3 a 2,3 horas, la vida media 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.

### **Insuficiencia 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 vida media 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).

### **Insuficiencia hepática**

La alteración hepática leve a moderada no afecta la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Oxcarbazepina no se ha estudiado en pacientes con alteración hepática grave.

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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 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.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

La farmacocinética de oxcarbazepina se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró una dosis entre 10 - 60 mg/kg/día. El aclaramiento de MHD ajustado por peso corporal desciende 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.

### **Sexo**

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o ancianos relacionadas con el sexo.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

En ratas, se observó evidencia de nefrotoxicidad en estudios de toxicidad a dosis repetidas. 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 aumentos en la incidencia de embrio mortalidad 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.

En los estudios de carcinogénesis, se observó inducción de tumores hepáticos (ratas y ratones), testiculares y de células granulosas del tracto genital femenino (ratas). La aparición de tumores hepáticos fue 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 (cervix y vagina).



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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.

### 4. INDICACIONES

Tratamiento de la epilepsia, crisis parcial con o sin generalización secundaria, crisis generalizada tónico- clónica.

Como monoterapia o terapia adyuvante en el tratamiento del trastorno bipolar en fase de manía aguda resistente al tratamiento con litio.

Tratamiento del dolor neuropático que incluye neuralgia del trigémino y neuralgia del glossofaríngeo.

Tratamiento de pacientes pediátricos con crisis epilépticas parciales.

### 5. POSOLOGIA

#### 5.1. Dosis

##### Adultos

**En el tratamiento de la epilepsia, crisis parcial con o sin generalización secundaria, crisis generalizada tónico-clónica:**

Niños mayores de 3 años: 10 - 30 mg/kg/día, dividido en dos dosis.

Adultos: Monoterapia, dosis inicial 600 mg/día, dividido en dos dosis, con aumento de dosis a razón de 600 mg/día.

Dosis máxima adultos: 2.400 mg/día.

Terapia combinada: Dosis inicial 600 mg/día, dividido en dos dosis.

Dosis de mantenimiento: 600 mg a 2.400 mg/día. Dosis máxima 4.200 mg/día.

**En el tratamiento del trastorno bipolar en fase de manía aguda resistente al tratamiento con litio:**

Adultos: 300 mg/día a 2.400 mg/día, dividido en dos dosis.

**En el tratamiento del dolor neuropático:**

Adultos, dosis inicial: 300 mg cada 12 horas, con aumentos progresivos individualizados.

Dosis máxima: 2.400mg/día.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### Niños y adolescentes

#### Tratamiento de pacientes pediátricos con Crisis Epilépticas Parciales:

Niños mayores de 1 mes: 10 mg - 30 mg/kg/día.

#### 5.2. Dosis máxima

El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

#### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

##### Insuficiencia renal

El tratamiento con oxcarbazepina 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.

##### 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.

##### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

En ancianos con función renal comprometida se recomienda un ajuste de la dosis. Para pacientes con riesgo de hiponatremia.

##### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 8 - 10 mg/kg/día administrado 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 máximo, 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.

Oxcarbazepina no se recomienda en niños de menos de 6 años ya que la seguridad y la eficacia no han sido adecuadamente demostradas.

Todas las recomendaciones posológicas anteriores (adultos, ancianos 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.

#### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina se inicia con una dosis clínicamente eficaz administrada en dos tomas.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 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.

Oxcarbazepina puede tomarse con o sin alimentos.

Oxcarbazepina suspensión oral debe recetarse en mililitros. La dosis prescrita debe redondearse a la siguiente fracción de 0,5 mL.

Las dosis que se dan en la tabla siguiente, son sólo de aplicación para pacientes de 6 años o mayores. Estas dosis se administrarán dos veces al día.

Antes de tomar oxcarbazepina suspensión oral, se debe agitar bien el frasco y preparar la dosis inmediatamente después.

La cantidad prescrita de suspensión oral debe extraerse del frasco con la jeringa oral incluida.

Oxcarbazepina suspensión oral puede tomarse directamente de la jeringa o puede mezclarse en un pequeño vaso de agua justo antes de la administración.

Después de cada uso, se debe cerrar el frasco y limpiar el exterior de la jeringa con un paño limpio y seco.

Oxcarbazepina suspensión oral y oxcarbazepina comprimidos con cubierta pelicular pueden intercambiarse siempre a dosis iguales.

En ausencia de alteraciones renales, las recomendaciones posológicas siguientes rigen para todos los pacientes.

No es necesario controlar el nivel plasmático del fármaco para optimizar el tratamiento con oxcarbazepina.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

<b>Dosis en miligramos (dos veces al día)</b>	<b>Dosis en mililitros (dos veces al día)</b>
45 - 75 mg	1,0 mL
76 - 105 mg	1,5 mL
106 - 135 mg	2,0 mL
136 - 165 mg	2,5 mL
166 - 195 mg	3,0 mL
196 - 225 mg	3,5 mL
226 - 255 mg	4,0 mL
256 - 285 mg	4,5 mL
286 - 315 mg	5,0 mL
316 - 345 mg	5,5 mL
346 - 375 mg	6,0 mL
376 - 405 mg	6,5 mL
406 - 435 mg	7,0 mL
436 - 465 mg	7,5 mL
466 - 495 mg	8,0 mL
496 - 525 mg	8,5 mL
526 - 555 mg	9,0 mL
556 - 585 mg	9,5 mL
586 - 615 mg	10,0 mL
616 - 645 mg	10,5 mL
646 - 675 mg	11,0 mL
676 - 705 mg	11,5 mL
706 - 735 mg	12,0 mL
736 - 765 mg	12,5 mL
766 - 795 mg	13,0 mL
796 - 825 mg	13,5 mL
826 - 855 mg	14,0 mL
856 - 885 mg	14,5 mL
886 - 915 mg	15,0 mL
916 - 945 mg	15,5 mL
946 - 975 mg	16,0 mL
976 -1005 mg	16,5 mL
1006 -1035 mg	17,0 mL
1036 - 1065 mg	17,5 mL
1066 - 1095 mg	18,0 mL
1096 -1125 mg	18,5 mL
1126 - 1155 mg	19,0 mL
1156 - 1185 mg	19,5 mL
1186 - 1215 mg	20,0 mL





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **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 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.

#### **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 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.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

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

Poco frecuentes: Leucopenia.

Muy raras: Trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia.

### **Trastornos del sistema inmunológico**

Muy raras: Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas, rash con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por rasgos tales como rash, fiebre.

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

Frecuentes: Hiponatremia.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Muy raras: Hiponatremia asociada con signos y síntomas tales como crisis epilépticas, confusión, nivel de conciencia bajo, encefalopatía  
Frecuencia no conocida: Hipotiroidismo.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Somnolencia, cefalea, mareo.  
Frecuentes: Estado confusional, ataxia, temblor, nistagmos, alteración de la atención, amnesia, presión, apatía, agitación (nerviosismo), labilidad afectiva.  
Frecuencia no conocida: Encefalopatía hepática.

### **Trastornos oculares**

Muy frecuentes: Diplopía.  
Frecuentes: Visión borrosa, alteraciones visuales.

### **Trastornos cardiacos**

Muy raras: Arritmia, bloqueo auriculoventricular.

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuencia no conocida: Disnea, edema pulmonar, asma, broncoespasmos, enfermedad pulmonar intersticial.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Náuseas, vómitos.  
Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.  
Muy raras: Pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa.

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy raras: Hepatitis.  
Frecuencia no conocida: Pruebas anormales de función hepática, hepatitis.

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

Frecuentes: Exantema, alopecia, acné.  
Poco frecuentes: Urticaria.  
Muy raras: Angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme.  
Frecuencia no conocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP).

### **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Muy raras: Lupus eritematoso sistémico.  
Frecuencia no conocida: Inflamación de las articulaciones, mialgia, artralgia  
disminución de la densidad ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: Proteinuria, nefritis intersticial, fallo renal.

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

Muy frecuentes: Fatiga.

Frecuentes: Astenia, aumento de peso.

### **Exploraciones complementarias**

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

Frecuencia no conocida: Disminución en T4 (sin un significado clínico claro).

*"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de reacciones adversas de medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos".*

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

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 P-450, responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, anticonceptivos orales y otros medicamentos antiepilépticos como carbamazepina, lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

*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 o 3 semanas.

Oxcarbazepina demostró tener influencia sobre los dos componentes de un anticonceptivo oral etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG).



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. Deberá utilizarse otro método anticonceptivo fiable.

Pueden aparecer interacciones cuando se administran conjuntamente altas dosis de oxcarbazepina con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP 2C19 como la fenitoína. Los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta en un 40% cuando se administró oxcarbazepina a dosis superiores a 1.200 mg/día. En este caso, es posible que se necesite una reducción de la dosis de la fenitoína administrada concomitantemente.

En adultos los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P-450 como por 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 (nauseas, 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.

Cimetidina, eritromicina, viloxazina, warfarina y dextropropoxifeno no ejercieron 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.

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

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

El uso de oxcarbazepina se ha asociado con reacciones adversas como mareos o somnolencia. Por lo tanto, los pacientes deben ser avisados de que su capacidad física o mental requerida para conducir un vehículo o manejar maquinaria puede estar alterada.

Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad de tipo I (inmediata) incluyendo rash, prurito, urticaria y angioedema y casos de anafilaxis.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

En pacientes después de tomar la primera o subsecuentes dosis de oxcarbazepina se han notificado casos de anafilaxis y angioedema afectando la laringe, glotis, labios y párpados. Si un paciente desarrolla estas reacciones después de recibir tratamiento con oxcarbazepina, debe discontinuarse el tratamiento con este medicamento 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 (reacciones cutáneas graves) con oxcarbazepina.

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. En general, si se producen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, debe retirarse oxcarbazepina inmediatamente.

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. Puede haber recurrencia de reacciones cutáneas graves cuando se vuelve a administrar oxcarbazepina. Los pacientes que desarrollen una reacción cutánea con oxcarbazepina deberán ser evaluados enseguida 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.

El alelo HLA-B\*15:02 en chinos y tailandeses Han; y otras poblaciones asiáticas se ha mostrado fuertemente asociado al riesgo de desarrollar reacciones cutáneas severas conocidas como síndrome de Stevens Johnson (SJS) al ser tratados con carbamazepina. La estructura química de oxcarbazepina es similar a la de carbamazepina, y es posible que los pacientes que sean positivos para HLA-B\*1502 puedan estar en riesgo de SJS tras el tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos datos que sugieren que dicha asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia del portador de HLA-B\*15:02 es alrededor del 10% en las poblaciones Han Chinas y tailandesas.

Cuando sea posible, estos individuos deben ser detectados para este alelo antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o una sustancia relacionada



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

químicamente. Si los pacientes de estos orígenes son detectados como positivos para el alelo HLA-B\*1502, el uso de oxcarbazepina debe ser considerado si se espera que los beneficios excedan a los riesgos.

Hay algunos datos que sugieren que HLA-A\*3101 está asociado con un aumento del riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina incluyendo SJS, TEN, Rash cutáneo con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática generalizada aguda menos grave (AGEP) y rash maculopapular en ascendientes europeos y en japoneses.

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, 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 ancianos. En pacientes que ya estén en tratamiento con trileptal e inicien tratamiento con medicamentos que disminuyan los niveles de sodio, deben seguirse los mismos controles de sodio.

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. Los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción cardíaca (p.ej. bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente, ya que oxcarbazepina puede, en casos muy raros, conllevar un deterioro de la conducción cardíaca.

Cuando se sospeche de una enfermedad hepática, debe evaluarse la función hepática y considerarse la interrupción del tratamiento con oxcarbazepina.

Deberá considerarse una interrupción del tratamiento si hay alguna evidencia de aparición de depresión significativa de médula ósea.

Se ha notificado pensamiento y comportamiento suicidas en pacientes que reciben tratamiento con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. No se conoce el mecanismo de este riesgo y con los datos disponibles no se descarta la posibilidad de un riesgo aumentado para la oxcarbazepina. Por consiguiente, los pacientes deben ser monitorizados en cuanto a los signos de pensamiento y comportamiento suicidas y debe considerarse un tratamiento adecuado. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de buscar atención médica si aparecen signos de pensamiento o comportamiento suicidas.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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. Si se usa oxcarbazepina, se recomienda utilizar adicionalmente otros métodos no hormonales de anticoncepción.

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con oxcarbazepina debido al posible efecto sedante sinérgico.

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.

Riesgo de agravamiento de las crisis: Se ha notificado riesgo de agravamiento de las crisis con oxcarbazepina. El riesgo de agravamiento de las crisis se ha visto especialmente en niños, pero podría ocurrir también en adultos. En caso de agravamiento de las crisis, se debe discontinuar oxcarbazepina.

El hipotiroidismo es una reacción adversa (de frecuencia "no conocida") de la oxcarbazepina. Teniendo en cuenta la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo de los niños tras el nacimiento, se recomienda la monitorización de la función tiroidea en el grupo de edad pediátrica mientras estén en tratamiento con oxcarbazepina.

### 8.2. Embarazo

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.

Los datos clínicos de exposición durante el embarazo son aún insuficientes para evaluar el potencial teratogénico de oxcarbazepina. En estudios en animales se observaron a niveles de dosis tóxicos para la madre, un aumento en la embrio mortalidad, retraso en el crecimiento y malformaciones.

Teniendo en cuenta estos datos:

Si una mujer en tratamiento con oxcarbazepina queda embarazada o planea quedar embarazada, el uso de este producto debe reevaluarse cuidadosamente. Deben administrarse dosis mínimas eficaces y debe administrarse preferiblemente como monoterapia siempre que sea posible al menos durante los tres primeros meses de embarazo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a un déficit de ácido fólico, posible causa de anomalía fetal. 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.

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina, el derivado 10-monohidroxi (MHD), pueden disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda monitorizar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con oxcarbazepina durante el embarazo para asegurar que se mantiene el adecuado control de las crisis. Debe considerarse la determinación de los cambios de las concentraciones de MHD en plasma. Si se ha aumentado la dosis durante el embarazo, también debe considerarse una monitorización de los niveles plasmáticos de MHD en el postparto.

Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato causados por fármacos antiepilépticos. Debe administrarse Vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

### **8.3. 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. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## **9. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### 10. SOBREDOSIS

#### 10.1. Signos y síntomas

No existe antídoto específico.

Se debe considerar la eliminación del medicamento por lavado gástrico y/o inactivación mediante carbón activado.

Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según proceda.

#### 10.2. Tratamiento

No existe antídoto específico.

Se debe considerar la eliminación del medicamento por lavado gástrico y/o inactivación mediante carbón activado.

Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según proceda.

### 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítese actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2020