

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	QUIMIUN® (oxcarbazepina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Comprimido
<b>Fortaleza:</b>	300 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVDC/AL con 10 comprimidos cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIO DE PRODUCTOS ÉTICOS C.E.I.S.A., SAN LORENZO, PARAGUAY.
<b>Fabricante, país:</b>	LABORATORIO DE PRODUCTOS ÉTICOS C.E.I.S.A., SAN LORENZO, PARAGUAY.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	039-16D3
<b>Fecha de Inscripción:</b>	1 de julio de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada comprimido contiene:	
oxcarbazepina	300,00 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de las crisis epilépticas parciales con o sin generalización secundaria, con crisis tónico-clónicas, en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina, o a compuestos tricíclicos en general. Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO.

Antecedentes de depresión de la médula ósea.

Bloqueo cardiaco auriculo-ventricular.

Niños menores de 6 años.

Embarazo.

Lactancia

**Precauciones:**

Durante el tratamiento con oxcarbazepina, se puede presentar una disminución del sodio plasmático, por lo que se recomienda medirlo antes de instituir el tratamiento, y después, con intervalos regulares. Se vigilará estrechamente a los enfermos con niveles bajos de sodio sérico y a los que sean tratados con diuréticos.

Se debe discontinuar el tratamiento ante evidencias significativas de depresión de la médula ósea. Si durante el tratamiento, se observa disminución en los recuentos de leucocitos o plaquetas, se debe monitorear al paciente cuidadosamente y se debe efectuar un recuento sanguíneo total.

Se debe discontinuar el tratamiento de inmediato, si aparecen signos o síntomas correspondientes a reacciones dérmicas severas (por ej.: síndrome de Stevens-Johnson). Los pacientes deben ser advertidos sobre los signos tóxicos tempranos de dichas reacciones, tales como: fiebre, rash, lesiones bucales, moretones, púrpura, para dirigirse de inmediato al médico en caso de aparición.

La oxcarbazepina tiene un potencial inductor enzimático menor que la carbamazepina, por lo tanto si a los pacientes que están recibiendo politerapia se les retiran la carbamazepina u otros antiepilépticos inductores enzimáticos, y son reemplazados por oxcarbazepina, puede ser necesario reducir la posología de la medicación concomitante.

Se desconoce la influencia de la insuficiencia renal y hepática en la eliminación del fármaco, por lo que la dosificación de la droga se decidirá con cautela en los enfermos con disfunción renal o hepática, y se controlarán los niveles plasmáticos de la droga.

También se dosificará con precaución en los sujetos con enfermedades cardiovasculares graves, y en las personas de edad avanzada.

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco secundario deben controlarse el peso regularmente para determinar una posible retención de líquidos. 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.

Si el tratamiento con oxcarbazepina se interrumpe bruscamente, por ejemplo, por efectos secundarios graves, el cambio a otro antiepiléptico se realizará bajo estricta vigilancia. Puesto que la oxcarbazepina deprime el sistema nervioso central, los pacientes tratados deberán renunciar al consumo de bebidas alcohólicas.

La alergia cruzada a la oxcarbazepina se produce en 25% aproximadamente de los enfermos alérgicos a la carbamazepina. Es probable que esta alergia cruzada se deba a la semejanza estructural entre ambos fármacos; por consiguiente, se actuará con cautela cuando se pase a la oxcarbazepina en los pacientes alérgicos.

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.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Este producto deberá utilizarse en forma restringida en pacientes con antecedentes de trastornos hepáticos, renales, citopenias o mielod depresión por tóxicos. También está restringido a pacientes de avanzada edad que sufren enfermedades cardiovasculares y trastornos del ritmo cardíaco

**Efectos indeseables:**

Suelen ser de naturaleza leve y pasajera, se producen sobre todo al principio del tratamiento, y por lo general remiten al proseguir la medicación.

Las reacciones adversas más comunes que se han comunicado durante la fase de dosificación inicial son fatiga, vértigo y ataxia.

En los estudios clínicos con oxcarbazepina administrada en régimen monoterapéutico, se han comunicado los efectos secundarios siguientes:

Sistema nervioso central (y periférico): a menudo: fatiga; en ocasiones: vértigo, trastornos de la memoria, cefaleas, temblor, trastornos del sueño, parestesias; raramente: labilidad psíquica, tinnitus, ataxia, depresión, trastornos visuales, ansiedad.

Tracto gastrointestinal: en ocasiones: náuseas y vómitos; raramente: estreñimiento, diarrea, dolor abdominal.

Reacciones de hipersensibilidad: en ocasiones eritemas.

Sangre: en ocasiones: descenso del recuento leucocitario (fluctuante, pasajero); raramente: trombocitopenia.

Hígado: en ocasiones: aumento ligero de las transaminasas; en casos aislados: aumento ligero de la fosfatasa alcalina; raramente: hepatitis.

Aparato cardiovascular: raramente: hipotensión ortostática y arritmias.

Piel y anexos: en ocasiones: acné, alopecia, exantema; raramente: urticaria; muy raramente: Síndrome de Stevens-Johnson, lupus eritematoso sistémico.

Otros: en ocasiones: aumento de peso, edema, hiponatremia, descenso de la libido en los varones, menstruación irregular; raramente: pérdida de peso. Además, en niños (que reciben politerapia): vómitos, agresividad, fiebre (de origen desconocido).

### **Posología y método 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.

Dosis en Adultos:

Monoterapia: El tratamiento con oxcarbazepina deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/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 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.

Conversión a monoterapia: Cuando reemplaza a otros anticonvulsivantes, la dosis de oxcarbazepina recomendada es de 300 mg, dos veces al día. La reducción de la dosis de anticonvulsivantes concomitantes, debe ser iniciada simultáneamente. La dosis puede ser incrementada de acuerdo a la tolerabilidad, hasta un máximo de 600 mg por día, a intervalos de una semana, para asegurar la dosis recomendada diaria de 2400 mg. La dosis máxima de oxcarbazepina, debe ser alcanzada sobre las 2 a 4 semanas, mientras que los anticonvulsivantes concomitantes, deben ser retirados en un período de 3 a 6 semanas.

Nota: Es necesaria una observación cercana del paciente durante el periodo de transición de la monoterapia.

Terapia combinada: El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg/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. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente durante la iniciación de oxcarbazepina, y la concentración plasmática del antiepiléptico concomitante, también debe ser monitoreada.

**Dosis en niños:** En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 8 a 10 mg/kg/día administrada en dos tomas separadas. En terapia combinada, se han observado efectos terapéuticos con una dosis de mantenimiento promedio 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 está indicada para su uso en niños desde los 6 años de edad.

**Conversión a monoterapia:** dosis inicial: 8 a 10 mg por kg peso/día, administrado en dosis divididas, dos veces al día, mientras se inicia simultáneamente la reducción de la dosis de la droga del antiepiléptico concomitante. La concentración de oxcarbazepina, debe ser incrementada de acuerdo a su tolerabilidad, hasta un máximo de 10 mg por kg/día, a intervalos de una semana, para asegurar la dosis de mantenimiento diario recomendado por peso, mostrado en la tabla inferior:

<b>Peso en kg</b>	<b>De dosis de (mg/día)</b>	<b>A dosis de (mg/día)</b>
20	600	900
25	900	1200
30	900	1200
35	900	1500
>35	900	1800

**Nota:** Es necesario una observación cercana del paciente durante el periodo de transición a la monoterapia. El anticonvulsivante concomitante debe ser retirado en un período de 3 a 6 semanas.

#### Posología en poblaciones especiales

**Pacientes pediátricos:** No se recomienda la administración de oxcarbazepina en niños menores de 6 años, ya que la seguridad y la eficacia no han sido adecuadamente demostradas.

**Pacientes ancianos:** En ancianos con función renal comprometida se recomienda un ajuste de la dosis.

**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.

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

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Por la relación estructural existente entre los antidepresivos tricíclicos, no se recomienda el empleo de oxcarbazepina en asociación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); antes de comenzar una terapia con oxcarbazepina, se deberá interrumpir la administración de IMAO durante un mínimo de 2 semanas o más, si la situación clínica lo permite. Debido a la baja unión a proteínas del metabolito activo, el derivado 10-monohidroxi (MHD), el riesgo de que la oxcarbazepina interacte con otros fármacos por desplazamiento de sus sitios de unión es mínimo. La principal vía metabólica de la oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, no depende del sistema enzimático citocromo P-450, por lo tanto, la inhibición o la inducción de este sistema enzimático por otros agentes, tendrá poco efecto sobre la farmacocinética de la oxcarbazepina y su metabolito activo MHD. Además, en estudios clínicos y farmacocinéticos con oxcarbazepina y antipirina, y oxcarbazepina y warfarina, se demostró que el fármaco tiene menos potencial de inducción enzimática que la carbamazepina. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de estrógeno y progestágeno, pueden descender en las mujeres que toman contraceptivos orales que además consumen oxcarbazepina, lo cual puede originar hemorragias intermenstruales y una posible pérdida de eficacia anticonceptiva. Se deben tomar en consideración métodos anticonceptivos alternativos. Asimismo, en un estudio con voluntarios sanos, se redujo significativamente la disponibilidad sistémica de felodipina. Se han realizado otros estudios con un número limitado de voluntarios sanos o pacientes con epilepsia que tomaban oxcarbazepina, junto con los siguientes fármacos inhibidores enzimáticos: cimetidina, eritromicina, dextropropoxifeno, viloxazina, verapamilo, y no se observaron interacciones clínicas relevantes. Las concentraciones estables de fenitoína y ácido valproico, se elevaron al sustituir carbamazepina por oxcarbazepina. El tratamiento concomitante de oxcarbazepina y lamotrigina se ha asociado con un aumento del riesgo de efectos adversos (náuseas, somnolencia, mareo y cefalea). La combinación de litio y oxcarbazepina puede provocar un aumento de la neurotoxicidad.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

**Embarazo:** Por regla general, se evitará el empleo de la oxcarbazepina durante el embarazo, sobre todo en los tres primeros meses, a menos que la medicación sea esencial y no haya otra alternativa segura. Es conocido el déficit de ácido fólico que se produce durante el embarazo, y se ha informado que los antiepilépticos agravan dicho déficit, el cual puede contribuir a la mayor incidencia de defectos de nacimiento entre los niños de mujeres epilépticas tratadas.

**Lactancia:** La oxcarbazepina y su metabolito activo pasan a la leche materna, por ello, se recomienda no administrar este producto durante la lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Dado que ejerce un efecto sedante, puede disminuir la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar maquinarias.

### **Sobredosis:**

Los síntomas de una sobredosis con oxcarbazepina, incluyen somnolencia, mareo, náuseas, vómitos, hipocinesia, hiponatremia, ataxia y nistagmus. Los pacientes deberán ser tratados en forma sintomática. El fármaco debe ser eliminado o inactivado por medio de vómito inducido, lavado gástrico y uso de carbón activado. Se aconseja vigilar las funciones vitales, prestando especial atención a los trastornos de la conducción cardíaca, las alteraciones electrolíticas y los problemas respiratorios. El paciente deberá ser hospitalizado. No existe un antídoto específico.

**Propiedades farmacodinámicas:**

No se conoce aún el mecanismo de acción exacto de la oxcarbazepina. Se cree que el fármaco ejerce su actividad anticonvulsivante al bloquear la actividad de mediadores básicos de la excitabilidad neuronal, específicamente de los canales de sodio cerebrales, dependientes de diferencias de potencial. Esta acción produciría la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la activación neuronal repetitiva, y una disminución de la propagación de los impulsos sinápticos. Además, la oxcarbazepina permitiría una mayor conductancia del potasio y la modulación de los canales de calcio de alto voltaje, que también podrían contribuir a los efectos anticonvulsivos de este fármaco.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

La oxcarbazepina es absorbida rápida y completamente a partir del tracto gastrointestinal. El fármaco sufre una reducción rápida y casi completa, dando lugar a un metabolito farmacológicamente activo, el derivado monohidroxi, (MHD), que alcanza concentraciones plasmáticas varias veces superiores que las del fármaco inalterado. La biodisponibilidad sistémica del MHD aumenta ligeramente, pero de manera significativa cuando la oxcarbazepina se administra junto con alimentos. Tan sólo una pequeña fracción (40%) del metabolito activo MHD se une a proteínas séricas, principalmente albúmina. Debido a la rápida reducción metabólica, las concentraciones plasmáticas de oxcarbazepina son insignificantes y predomina el metabolito MHD. Los niveles plasmáticos máximos tras dosis de 300 y 600 mg son de 13.0 y 23.6  $\mu\text{mol/l}$  respectivamente. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 4 horas. La oxcarbazepina es extensamente metabolizada en los seres humanos. Menos del 1% de la dosis se excreta inalterada por la orina. La vida media de eliminación del MHD en el plasma humano es de 9 horas por término medio tras una dosis oral única de oxcarbazepina; el aclaramiento plasmático total medio es de 3.6 l/h. La excreción de la oxcarbazepina del organismo es completa. Más del 95% de una dosis, aparece en la orina en el plazo de 10 días, principalmente en forma de metabolitos

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 1 de julio de 2016.