

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trileptal 300 mg comprimidos recubiertos con película.

Trileptal 600 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Trileptal 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de oxcarbazepina.

Trileptal 600 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 600 mg de oxcarbazepina.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Trileptal 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos ovales ligeramente biconvexos, de color amarillo, ranurados en ambos lados y con la inscripción TE/TE en una cara y CG/CG en la otra.

Trileptal 600 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos ovales ligeramente biconvexos, de color rosa claro, ranurados en ambos lados y con la inscripción TF/TF en una cara y CG/CG en la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Trileptal está indicado en monoterapia o en terapia combinada en adultos y niños de 6 años o mayores.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En monoterapia y terapia combinada, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz administrada en dos tomas. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta clínica del paciente. Cuando Trileptal 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 Trileptal. 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 Trileptal (ver sección 4.5).

Monitorización terapéutica de medicamentos

El efecto farmacoterapéutico de la oxcarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD) de oxcarbazepina (ver sección 5).

La monitorización de los niveles plasmáticos de oxcarbazepina o de MHD no es necesaria de manera rutinaria. Sin embargo, puede ser útil en situaciones en las que se espere una alteración del aclaramiento de MHD (ver sección 4.4). En dichas situaciones, la dosis de Trileptal debe ajustarse (en función de los niveles plasmáticos medidos entre 2 y 4 horas después de la dosis) para mantener los niveles máximos de MHD < 35 mg/l.

Adultos

Monoterapia

Dosis inicial recomendada

El tratamiento con Trileptal deberá iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas.

Dosis de mantenimiento

Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis podrá aumentarse en 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 con otros medicamentos antiepilépticos a la monoterapia con Trileptal.

Dosis máxima recomendada

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

Terapia combinada

Dosis inicial recomendada

El tratamiento con Trileptal debe iniciarse con una dosis de 600 mg/día (8-10 mg/kg/día), administrada en dos tomas separadas.

Dosis de mantenimiento

Si fuera indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse en 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 a 2.400 mg/día.

Dosis máxima recomendada

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 (65 años y mayores)

Como las dosis se ajustan individualmente, no se necesita una recomendación posológica especial para los pacientes de edad avanzada. Se recomienda el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver a continuación información sobre la dosificación en insuficiencia renal). Es necesaria una estrecha monitorización de los niveles de sodio en pacientes en riesgo de hiponatremia (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Población pediátrica

Dosis inicial recomendada

En monoterapia y en terapia combinada, Trileptal debe iniciarse con una dosis de 8-10 mg/kg/día administrada en dos tomas separadas.

Dosis de mantenimiento

En ensayos con terapia combinada, una dosis de mantenimiento de 30-46 mg/kg/día que se alcanzó a las dos semanas, mostró ser efectiva y bien tolerada en niños. Los efectos terapéuticos se vieron a una dosis de mantenimiento media de aproximadamente 30 mg/kg/día.

Dosis máxima recomendada

Si estuviese clínicamente indicado, la dosis puede aumentarse en un máximo de 10 mg/kg/día en aproximadamente intervalos semanales desde la dosis de inicio, hasta un máximo de 46 mg/kg/día hasta alcanzar la respuesta clínica deseada (ver sección 5.2).

Trileptal está recomendado para su uso en niños desde 6 años en adelante. Se han evaluado la seguridad y la eficacia en ensayos clínicos controlados en los que participaron aproximadamente 230 niños de menos de 6 años (hasta 1 mes de edad). Trileptal no está recomendado en niños menores de 6 años porque la seguridad y eficacia adecuadas no han sido demostradas.

Todas las recomendaciones de dosificación 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, se deben considerar dosis de inicio más bajas cuando sea apropiado.

Forma de administración

Los comprimidos son ranurados y pueden dividirse en dos mitades, lo que permite al paciente tragar más fácilmente el comprimido. Sin embargo, el comprimido no puede dividirse en dosis iguales. Para los niños

que no pueden tragar los comprimidos o que requieren dosis que no pueden ser administradas utilizando los mismos, se dispone de Trileptal suspensión oral.

Trileptal puede tomarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la eslicarbazepina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipersensibilidad

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. En pacientes después de tomar la primera o subsecuentes dosis de Trileptal 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 Trileptal, 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 (p.ej. reacciones cutáneas graves) con Trileptal (ver sección 4.8).

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

Reacciones dermatológicas

Se han descrito muy raramente casos de reacciones dermatológicas graves asociados con el uso de Trileptal, 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 Trileptal ocurrieron tanto en adultos como en niños. El tiempo medio de aparición fue de 19 días. Se describieron varios casos aislados de recurrencia de reacciones cutáneas graves cuando se volvían a tratar con Trileptal. Los pacientes que desarrollen una reacción cutánea con Trileptal deberán ser evaluados en seguida y el tratamiento con Trileptal 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 Trileptal por otro medicamento antiepiléptico con el fin de evitar crisis de retirada. El tratamiento con Trileptal no debe reiniciarse en aquellos pacientes que han interrumpido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.3).

El alelo HLA-B*1502– en Chinos Han, Tailandeses y otras poblaciones Asiáticas

HLA-B*1502 en individuos de origen Chino Han y Tailandés se ha mostrado fuertemente asociado al riesgo de desarrollar reacciones cutáneas severas conocidas como síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) 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/TEN tras el tratamiento con oxcarbazepina. Hay algunos datos que sugieren que dicha asociación existe para oxcarbazepina. La prevalencia del portador de HLA-B*1502 es alrededor del 10% en las poblaciones China Han y Tailandesa. Cuando sea posible, estos individuos deben ser detectados para este alelo antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o una sustancia relacionada 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.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones Asiáticas (ej. mayor del 15% en Filipinas y Malasia), debe considerarse la posibilidad de hacer pruebas genéticas a las poblaciones de riesgo para la presencia de HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante en por ejemplo ascendientes Europeos, Africanos, poblaciones Hispanas, y en Japoneses y Coreanos (< 1%).

Las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas en la población que son portadoras de un alelo determinado. Dado que una persona tiene dos copias de cada cromosoma, incluso una sola copia del alelo HLA-B*1502 puede ser suficiente para aumentar el riesgo de SJS, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

Alelo HLA-A*3101– Ascendientes Europeos y población Japonesa

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 (AGEP) y rash maculopapular en ascendientes Europeos y en Japoneses.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en poblaciones Europeas y sobre el 10% en la población Japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 podría incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (generalmente menos graves) desde 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia Europea, mientras que su ausencia podría reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

Alelo HLA-A*3101 – Otros ascendientes

La frecuencia de este alelo se estima que es menor al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norte-americanas con algunas excepciones entre el 5 y el 12%. Se han estimado frecuencias por encima del 15% en algunos grupos étnicos en Sudamérica (Argentina y Brasil), Norte América (Navajos norteamericanos y Sioux y en Sonora Seri mejicanos) y en el Sur de la India (Tamil Nadu) y entre un 10% y un 15% en otras etnias nativas de estas mismas regiones.

Las frecuencias alélicas hacen referencia al porcentaje de cromosomas en la población que son portadoras de un alelo determinado. Dado que una persona tiene de dos copias de cada cromosoma, incluso una sola copia del alelo HLA-A*3101 puede ser suficiente para aumentar el riesgo de SJS, el porcentaje de pacientes que podrían estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia alélica.

Los datos para justificar las pruebas de HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o con compuestos relacionados químicamente son insuficientes.

Si se conoce que los pacientes de ascendencia Europea o de origen Japonés son positivos al alelo HLA-A*3101, el uso de carbamazepina o de compuestos relacionados químicamente debe considerarse si los beneficios exceden a los riesgos.

Limitaciones de los cribados genéticos

Los resultados de los cribados genéticos nunca deben sustituir a una adecuada vigilancia clínica y control del paciente. Muchos pacientes asiáticos positivos para HLA-B*1502 y tratados con Trileptal no desarrollarán SJS/TEN y pacientes negativos para HLA-B*1502 de cualquier etnia pueden desarrollar SJS/TEN. Lo mismo es válido para HLA-A*3101 con respecto al riesgo de SJS, TEN, DRESS, AGEP o rash maculopapular. No se ha estudiado el desarrollo de estas reacciones adversas cutáneas graves y su morbilidad relacionada debido a otros posibles factores como la dosis de antiepilépticos, adherencia al tratamiento, medicaciones concomitantes, comorbilidades y el grado de monitorización dermatológica.

Información para profesionales sanitarios

Si se llevan a cabo las pruebas de presencia del alelo HLA-B*1502, se recomienda “genotipado HLA-B*1502” de alta resolución. La prueba será positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-B*1502 y será negativa si no se detectan alelos HLA-B*1502. Del mismo modo, si se lleva a cabo la prueba de presencia del alelo HLA-A*3101, se recomienda “genotipado HLA-A*3101” de alta resolución. La prueba será positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-A*3101 y será negativa si no se detectan alelos HLA-A*3101.

Riesgo de agravamiento de las crisis

Se ha notificado riesgo de agravamiento de las crisis con Trileptal. 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 Trileptal.

Hiponatremia

Hasta en un 2,7 % de los pacientes tratados con Trileptal 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 Trileptal o se trata al paciente de manera conservadora (p.ej., restricción de líquidos). En pacientes con un trastorno renal preexistente asociado con niveles bajos de sodio (p. ej: síndrome de secreción inadecuada de ADH), 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 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. En general, si se producen síntomas clínicos que sugieran una hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal (ver sección 4.8) debe considerarse la realización de controles de sodio sérico. A los demás pacientes se les puede controlar los niveles séricos de sodio como parte de los análisis de rutina.

Todos los pacientes con insuficiencia cardíaca y fallo cardíaco secundario deben controlarse el peso regularmente para determinar una posible retención de líquidos. 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 auricular, arritmia) deben controlarse cuidadosamente, ya que oxcarbazepina puede, en casos muy raros, conllevar un deterioro de la conducción cardíaca.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una reacción adversa (de frecuencia “poco frecuente”, ver sección 4.8) 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 Trileptal.

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 Trileptal. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2 y 5.2).

Función renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) durante el tratamiento con Trileptal, especialmente en la dosis de inicio y hasta el ajuste de dosis. Se debe considerar la monitorización de los niveles plasmáticos de MHD (ver secciones 4.2 y 5.2).

Efectos hematológicos

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

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

Comportamiento suicida

Se ha notificado pensamiento y comportamiento suicidas en pacientes que reciben tratamiento con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con medicamentos antiepilépticos también muestra un pequeño aumento del riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas. 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.

Anticonceptivos hormonales

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

Alcohol

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

Retirada

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

Monitorización de los niveles plasmáticos

Aunque la correlación entre la dosis y los niveles plasmáticos de oxcarbazepina y entre los niveles plasmáticos y la eficacia clínica o tolerabilidad son tenues, puede ser útil la monitorización de los niveles plasmáticos en las siguientes situaciones con el objetivo de descartar la falta de adherencia o en situaciones en las que pueda esperarse una alteración del aclaramiento de MHD, incluyendo:

- cambios en la función renal (ver insuficiencia renal en la sección 4.2).
- embarazo (ver sección 4.6 y 5).

uso concomitante de medicamentos inductores de las enzimas hepáticas (ver sección 4.5).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inducción enzimática

Oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxiderivado MHD) son inductores débiles *in vitro* e *in vivo* de los enzimas CYP3A4 y CYP3A5 del citocromo P450, responsables del metabolismo de un gran número de medicamentos, por ejemplo, inmunosupresores (p.ej. ciclosporina, tacrolimus), anticonceptivos orales (ver más adelante) y algunos otros medicamentos antiepilépticos (p.ej. carbamazepina), lo cual reduce las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros antiepilépticos).

In vitro, oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de UDP-glucuroniltransferasa (no se conocen los efectos 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 Trileptal 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 Trileptal, puede ser necesario reducir la dosis de los tratamientos concomitantes, tomándose esta decisión en base a la monitorización clínica y/o a la monitorización de los niveles plasmáticos. Es posible que la inducción disminuya de manera gradual durante 2 ó 3 semanas tras la interrupción del tratamiento.

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

Inhibición enzimática

La oxcarbazepina y MHD inhiben el CYP2C19. Por tanto, pueden aparecer interacciones cuando se administran conjuntamente altas dosis de Trileptal con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C19 (p.ej. fenitoína). Los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta en un 40 % cuando se administró Trileptal a dosis superiores a 1.200 mg/día (ver más adelante la tabla donde se resumen los resultados con otros anticonvulsivantes). En este caso, es posible que se necesite una reducción de la dosis de la fenitoína administrada concomitantemente (ver sección 4.2.).

Medicamentos antiepilépticos e inductores enzimáticos

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

Resumen de las interacciones de los medicamentos antiepilépticos con Trileptal

Medicamentos antiepilépticos	Influencia de Trileptal 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	Ninguna influencia	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14-15 %	Disminución del 30 -31 %
Fenitoína	Aumento del 0-40 %	Disminución del 29 -35 %
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0 -18 %

En adultos, los inductores fuertes de los enzimas del citocromo P450 y/o UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) se ha observado que reducen los niveles plasmáticos/séricos de MHD (29-49 %); en niños de 4 a 12 años de edad, el aclaramiento de MHD aumentó aproximadamente un 35% comparado con la monoterapia cuando se administró alguno de los tres medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos. El tratamiento concomitante de Trileptal 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 Trileptal, se tendrá en cuenta caso por caso, un ajuste meticuloso de la dosis y/o monitorización de los niveles plasmáticos, sobre todo en pacientes pediátricos tratados concomitantemente con lamotrigina.

No se ha observado autoinducción con Trileptal.

Interacciones con otros fármacos

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.

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres potencialmente fértiles y medidas anticonceptivas

Trileptal puede producir un fallo del efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) (ver sección 4.4 y 4.5). Se debe recomendar a las mujeres potencialmente fértiles el uso de una contracepción altamente efectiva (preferiblemente no hormonal; p. ej.: implantes intrauterinos) mientras estén en tratamiento con Trileptal.

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y con los medicamentos antiepilépticos en general:

En la población que ha estado en tratamiento con politerapia, se ha detectado un aumento de las malformaciones, especialmente en politerapia que incluía valproato.

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

Riesgo relacionado con la oxcarbazepina

Existen algunos datos en mujeres embarazadas (datos en entre 300-1.000 embarazos). Sin embargo, los datos de oxcarbazepina asociados a malformaciones congénitas son limitados. No hay un aumento del ratio total de malformaciones con Trileptal cuando se compara con el ratio observado en la población general (2-3%). Sin embargo, con los datos disponibles, no se puede descartar completamente un riesgo teratogénico moderado. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a oxcarbazepina durante el embarazo son contradictorios y no se puede descartar un posible riesgo.

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si una mujer en tratamiento con Trileptal quedase embarazada o planease quedarse embarazada, el uso de este producto debe reevaluarse cuidadosamente. Deben administrarse entonces dosis mínimas eficaces y debe administrarse preferiblemente como monoterapia siempre que sea posible al menos durante los tres primeros meses de embarazo.
- 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.

Monitorización y prevención

Algunos 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, debe 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 Trileptal 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.

En el recién nacido

Se han descrito trastornos hematológicos en el neonato con medicamentos antiepilépticos inductores hepáticos. Como precaución debe administrarse Vitamina K1 como medida preventiva en las últimas semanas de embarazo y al neonato.

Lactancia

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna. Datos limitados indican que las concentraciones plasmáticas de MHD en niños lactantes son de 0,2-0,8 µg/ml, lo que corresponde a hasta un 5% de la concentración plasmática de MHD materna. A pesar de que la exposición parece ser baja, no se puede descartar un posible riesgo para el bebé. Por ello, la toma de decisión sobre si dar el pecho durante el tratamiento con Trileptal deberá tener en consideración tanto el beneficio de la lactancia como el riesgo potencial de efectos secundarios para el bebé. En el caso de darle el pecho, el bebé debe ser monitorizado por los posibles efectos adversos tales como somnolencia y poco aumento de peso.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad en humanos.

En ratas, la oxcarbazepina no tuvo efectos sobre la fertilidad. Se observaron efectos en parámetros reproductivos en ratas hembra a dosis de MHD comparables a las dosis en humanos (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Trileptal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Se han notificado reacciones adversas como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, alteraciones de la vista, hiponatremia y niveles bajos de consciencia con Trileptal (para consultar la lista completa de RAs ver sección 4.8), especialmente al inicio del tratamiento o relacionados con el ajuste de dosis (más frecuentemente durante la fase de escalado). Los pacientes deben prestar atención al conducir un vehículo o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Las reacciones adversas (Tabla 1) se listan con un sistema MedDRA de clasificación por órganos. Dentro de cada clase de órgano, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, nombrando las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada intervalo frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además también se incluye la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa, usando la siguiente convención (CIOMS III):

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	leucopenia.
Raras	depresión de la medula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, neutropenia.
Muy raras	trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	reacciones anafilácticas.
Muy raras	hipersensibilidad [#]
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	aumento de peso
Poco frecuentes	hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	hiponatremia [†]
Raras	síndrome de secreción inadecuada de HAD con signos y

	síntomas de letargia, náuseas, mareos, disminución de la osmolaridad del serum (Sangra), vómitos, dolor de cabeza, estado confusional u otros signos y síntomas neurológicos.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	agitación (p. ej.: nerviosismo), labilidad afectiva, estado confusional, depresión.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes Frecuentes	somnolencia, cefalea, mareo. ataxia, temblor, nistagmo, alteración de la atención, amnesia, trastornos del habla (incluyendo disartria); más frecuente durante la fase de escalado de dosis de Trileptal.
Trastornos oculares	
Muy frecuentes Frecuentes	diplopía. visión borrosa, alteraciones visuales.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo
Trastornos cardíacos	
Muy raras	bloqueo auriculoventricular, arritmia.
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes Frecuentes Muy raras	vómitos, náuseas. diarrea, dolor abdominal, estreñimiento. pancreatitis y/o aumento de la lipasa y/o aumento de la amilasa.
Trastornos hepatobiliares	
Muy raras	hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes Poco frecuentes Raras Muy raras	exantema, alopecia, acné. urticaria. Rash con eosinofilia con síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme (ver sección 4.4)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Raras Muy raras	Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con Trileptal. No se ha identificado el mecanismo por el cual Trileptal afecta al metabolismo óseo. lupus eritematoso sistémico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes Frecuentes	fatiga. astenia.
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	aumento de enzimas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

Raras	disminución en T4 (sin un significado clínico claro).
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Poco frecuentes	caídas.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

[#]Hipersensibilidad (incluyendo hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por rasgos tales como rash, fiebre. Otros órganos o sistemas podrían verse afectados como el sistema sanguíneo o linfático (pe.j: eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), hígado (pe.j: hepatitis, pruebas anormales de función hepática), músculos y articulaciones (pe.j: inflamación de las articulaciones, mialgia, artralgia), sistema nervioso (pe.j: encefalopatía hepática), riñones (pe.j: fallo renal, nefritis intersticial, proteinuria), pulmones (pe.j: edema pulmonar, asma, broncoespasmos, enfermedad pulmonar intersticial, disnea), angioedema.

[†]Se han observado niveles séricos de sodio inferiores a 125 mmol/l hasta en un 2,7 % de los pacientes tratados con Trileptal con una categoría de “frecuentes” (ver sección 4.4). En la mayoría de los casos, la hiponatremia es asintomática y no requiere ajuste terapéutico.

Muy raramente la hiponatremia va asociada a signos y síntomas tales como crisis epilépticas, encefalopatía, nivel de conciencia bajo, confusión (ver también “Trastornos del sistema nervioso” para consultar otros efectos adversos), trastornos de la visión (pe.j. visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos y náuseas. En general, los bajos niveles séricos de sodio ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento con Trileptal, aunque hubo pacientes que tuvieron por primera vez un nivel sérico de sodio <125 mmol/l más de 1 año después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En general, el perfil de seguridad en niños fue similar al observado en la población adulta (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima ingerida fue de aproximadamente 48.000 mg.

Síntomas

Afecciones del balance electrolítico y de fluidos: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, hiperquinesia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: fatiga.

Exploraciones complementarias: depresión del ritmo respiratorio, prolongación QTc.

Trastornos del sistema nervioso: adormecimiento y somnolencia, mareo, ataxia y nistagmus, tembor, alteraciones en la coordinación (coordinación anormal), convulsiones, dolor de cabeza, coma, pérdida de conciencia, disquinesia.

Trastornos psiquiátricos: agresión, agitación, estado confusional.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Tratamiento

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. Código ATC: N03AF02.

Efectos farmacodinámicos

Oxcarbazepina ejerce su actividad farmacológica principalmente a través del metabolito MHD (ver sección 5.2). El mecanismo de acción de oxcarbazepina y de MHD se debe principalmente al bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes, lo que produce una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición de la descarga neuronal repetitiva y reducción de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden también contribuir a los efectos 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 tonicoclónicas 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 tonicoclónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente con oxcarbazepina o MHD durante 5 días ó 4 semanas, respectivamente.

Se ha llevado a cabo un estudio observacional post-comercialización, prospectivo, abierto, multicéntrico, no comparativo, de 24 semanas en la India. De una población de estudio de 816 pacientes, 256 pacientes pediátricos (de edades comprendidas desde 1 mes hasta 19 años) con crisis tónico-clónicas generalizadas (primarias o secundarias) fueron tratados con oxcarbazepina en monoterapia. La dosis inicial de oxcarbazepina para todos los pacientes > 6 años fue de 8-10 mg/kg/día repartidos en 2 tomas. En los 27 pacientes con edades comprendidas de 1 mes a 6 años, el rango de la dosis inicial fue 4,62 – 27,27 mg/kg/día y de la dosis de mantenimiento fue 4,29 – 30,00 mg/kg/día. El objetivo primario fue la reducción en la frecuencia de las crisis desde el inicio, en la semana 24. En el grupo de edad de 1 mes a 6 años (n=27) el número de crisis cambió de una mediana de 1 [rango] [1-12] a 0 [0-2], en el grupo de edad de 7 años a 12 años (n=77) la frecuencia cambió de una mediana de 1 [1-22] a 0 [0-1] y en el grupo de edad de 13 a 19 años (n=152), la frecuencia cambió de una mediana de 1 [1-32] a 0 [0-3]. En los pacientes pediátricos no se identificaron problemas de seguridad específicos. Los datos del estudio que avalan el balance beneficio/riesgo relativos a niños menores de 6 años no son concluyentes (ver sección 4.2).

En base a los datos de los ensayos clínicos controlados aleatorizados, no se recomienda el uso de oxcarbazepina en niños menores de 6 años, ya que la eficacia y la seguridad no se han demostrado adecuadamente (ver sección 4.2).

Población pediátrica

Se llevaron a cabo dos estudios de eficacia, controlados según la dosis, ciego (evaluador), aleatorizados (Estudio 2339 y Estudio 2340) en pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 mes y <17 años (n=31 pacientes de 6 a <17 años; n=189 pacientes de <6 años). Además, se llevaron a cabo varios estudios abiertos que incluyeron niños. En general, el perfil de seguridad de la oxcarbazepina en los niños más pequeños (<6 años) fue similar al de los niños más mayores (≥ 6 años). Sin embargo en algunos estudios, entre los niños menores (<4 años) y mayores (≥ 4 años) se observó una diferencia de ≥ 5 veces, en la proporción de pacientes que tuvieron convulsiones (7,9% vs. 1,0%, respectivamente) y estatus epiléptico (5% vs. 1%, respectivamente).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de Trileptal a hombres voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ de MHD fue de 34 $\mu\text{mol/l}$, con un $t_{m\acute{a}x}$ medio 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, Trileptal puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución

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

Aproximadamente el 40 % de MHD se fija a proteínas séricas, principalmente a albúmina. La unión no depende de la concentración sérica en el rango terapéuticamente relevante. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la $\alpha 1$ -glicoproteína ácida.

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

Biotransformación

Los enzimas citosólicos del hígado transforman rápidamente la oxcarbazepina en MHD, responsable principal del efecto farmacológico de Trileptal. 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

Oxcarbapentina se elimina del organismo en su mayor parte en forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Más del 95 % de la dosis aparece en orina con menos del 1% como oxcarbapentina 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 oxcarbapentina el 13 % de la dosis. La oxcarbapentina 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.

Linealidad

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

Niños

La farmacocinética de Trileptal se evaluó en ensayos clínicos con pacientes pediátricos a los que se les administró Trileptal a 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.

Embarazo

Los datos de un número limitado de mujeres indican que los niveles plasmáticos de MHD pueden disminuir gradualmente durante el embarazo (ver sección 4.6).

Pacientes de edad avanzada

Tras la administración de dosis únicas (300 mg) y dosis múltiples (600 mg/día) de Trileptal 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 ancianos relacionadas con el sexo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y de genotoxicidad 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 perros ni en ratones.

Inmunotoxicidad

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

Mutagenicidad

Oxcarbazepina aumentó la frecuencia de mutagenicidad en un test *in vitro* de Ames en ausencia de activación metabólica en una de cada cinco cepas. Oxcarbazepina y MHD produjeron aumentos en aberraciones cromosomales y/o poliploidía en ovario en hámsters chinos en test *in vitro* en ausencia de activación metabólica. MHD fue negativo en el test de Ames y no se encontró actividad mutagénica ni clastogénica ni con oxcarbazepina ni MHD en células de hámsters chinos V79 *in vitro*. En un ensayo *in vitro* de médula ósea en ratas, oxcarbazepina y MHD fueron ambos negativos para efectos clastogénicos o aneugénicos (formación de micronucleos).

Toxicidad para la reproducción

En estudios realizados con ratas, la fertilidad en ambos sexos no se vio afectada por la oxcarbazepina a dosis orales de hasta 150 mg/kg/día, dosis que no tienen margen de seguridad. Se observó trastorno del ciclo estral y un número reducido de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en hembras con dosis de MHD comparables a las de humanos (ver sección 4.6).

Los estudios estándar de toxicidad para la reproducción en roedores y conejos, revelaron efectos tales como aumentos en la incidencia de mortalidad embrio-fetal y/o un cierto retraso en el crecimiento pre y postnatal de las crías a niveles de dosis tóxicos para la madre. Se produjo un aumento de malformaciones fetales en rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embrio-fetal, realizados con oxcarbazepina o con MHD, a dosis que también causaron toxicidad materna (ver sección 4.6).

Carcinogenicidad

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 Trileptal. 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 completamente, pero puede estar relacionado con el aumento de los niveles de estradiol específicos de las ratas. No está clara la relevancia clínica de estos tumores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Sílice coloidal anhidra
Celulosa microcristalina
Hipromelosa
Crospovidona
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa
Talco
Dióxido de titanio (E171).

Recubrimiento de los comprimidos de 300 mg únicamente:

Macrogol 8000
Amarillo óxido de hierro (E 172).

Recubrimiento de los comprimidos de 600 mg únicamente:

Macrogol 4000
Rojo óxido de hierro (E 172)
Negro óxido de hierro (E 172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de 10 comprimidos. Material del blíster: PVC/PE/PVDC con lámina protectora de aluminio.
Comprimidos de 300 mg: envase con 30, 50, 100, 200 y/o 500 comprimidos.
Comprimidos de 600 mg: envase con 30, 50, 100, 200 y/o 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes 764
08013 Barcelona (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Trileptal 300 mg comprimidos recubiertos con película: 63.093
Trileptal 600 mg comprimidos recubiertos con película: 63.095

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

Fecha de la primera autorización: 22/mayo/2000
Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2023