

Departamento de Registro Farmacéutico

TRILEPTAL® (oxcarbazepina)

Comprimidos recubiertos 300 mg, 600 mg,
Suspensión oral 60 mg/mL

Folleto de información al profesional

Versión 3.2

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 25 de noviembre de 2024

N.º de referencia (SLC): 2024-PSB/GLC-1441-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Nombre del producto

TRILEPTAL® comprimidos recubiertos 300 mg, 600 mg

TRILEPTAL® suspensión oral 60 mg/mL

2 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

Comprimidos recubiertos

300 mg: comprimido ovaloide, ligeramente biconvexo, de color amarillo, ranurado en ambas caras. Con «TE» y «TE» invertido impresos en relieve hundido con una ranura entre ellos en una cara, y «CG» y «CG» invertido impresos en relieve hundido con una ranura entre ellos en la otra cara. La ranura de los comprimidos recubiertos de 300 mg de Trileptal es para dividir el comprimido en dosis iguales

600 mg: comprimido ovaloide, ligeramente biconvexo, de color rosa claro, ranurados en ambas caras. Con «TF» y «TF» invertido impresos en relieve hundido con una ranura entre ellos en una cara, y «CG» y «CG» invertido impresos en relieve hundido con una ranura entre ellos en la otra cara.

Suspensión oral: Suspensión oral es casi blanca a ligeramente marrón o ligeramente roja.

La información puede diferir en algunos países.

Sustancia activa

Cada comprimido recubierto contiene 300 o 600 mg de oxcarbazepina.

Un mililitro de suspensión oral contiene 60 mg de oxcarbazepina.

Excipientes

Comprimidos recubiertos

- **Comprimido de 300 mg:** dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio.
- **Comprimido de 600 mg:** dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina PH102, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio.

Suspensión oral de Trileptal

Propilparabeno, sacarina sódica, ácido sórbico, estearato de macrogol-400, metilparabeno, sabor de limón-ciruela 39K 020, ácido ascórbico, celulosa dispersable (celulosa microcristalina y carmelosa sódica), propilenglicol destilado, sorbitol (solución 70%), agua purificada c.s.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

Trileptal comprimidos recubiertos está indicado para el tratamiento de epilepsia generalizada, tónico clónica y de epilepsias parciales con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 4 años de edad.

Trileptal Suspensión Oral está indicado como monoterapia o como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en adultos con epilepsia y como terapia conjunta en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 4 a 16 años con epilepsia.

Trileptal Suspensión Oral está indicado para el tratamiento de las convulsiones epilépticas parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que progresan a convulsiones generalizadas secundarias) y de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas en adultos y niños de por lo menos 1 mes de edad.

Trileptal está indicado como anti-epiléptico de primera elección ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Trileptal puede sustituir a otros antiepilépticos cuando el tratamiento en curso no proporcione un control suficiente de las crisis (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

4 Posología y administración

Posología

Trileptal se puede utilizar en monoterapia o combinado a otros antiepilépticos. En monoterapia o tratamiento complementario, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz que se administra repartida en dos tomas (véase el apartado 12 Estudios clínicos). Según la respuesta clínica del paciente, cabe la posibilidad de aumentar la dosis.

Al instaurar un tratamiento con Trileptal en reemplazo de otros antiepilépticos se debe reducir paulatinamente la dosis de los antiepilépticos concomitantes. Como tratamiento complementario, dado que aumenta la carga antiepiléptica total del paciente, puede ser necesario reducir la dosis del antiepiléptico concomitante o aumentar la dosis de Trileptal de forma más lenta (véase el apartado 8 Interacciones).

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos de Trileptal son bioequivalentes e intercambiables a dosis iguales (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

La receta de la suspensión oral de Trileptal debe hacerse en mililitros (véase a continuación la tabla de conversión que expresa en mililitros la dosis en miligramos).

Tabla 4-1 Dosis en miligramos expresada en mililitros

Dosis en miligramos (mg)	Dosis en mililitros (ml)
10 mg	0,2 ml
20 mg	0,3 ml
30 mg	0,5 ml
40 mg	0,7 ml
50 mg	0,8 ml
60 mg	1,0 ml
70 mg	1,2 ml
80 mg	1,3 ml
90 mg	1,5 ml
100 mg	1,7 ml
200 mg	3,3 ml
300 mg	5,0 ml
400 mg	6,7 ml
500 mg	8,3 ml
600 mg	10,0 ml
700 mg	11,7 ml
800 mg	13,3 ml
900 mg	15,0 ml
1000 mg	16,7 ml

Monitorización farmacoterapéutica

La oxcarbazepina ejerce su efecto terapéutico principalmente a través de su metabolito activo MHD (el derivado 10-monohidroxilo de la oxcarbazepina; véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Por lo general, no es necesario controlar la concentración plasmática de oxcarbazepina o de MHD. No obstante, puede ser conveniente controlar la concentración plasmática de MHD durante el tratamiento con Trileptal a fin de descartar la falta de cumplimiento terapéutico o en situaciones en las que quepa esperar una alteración de la depuración de MHD, a saber:

- alteraciones de la función renal (véase el epígrafe *Disfunción renal*);
- embarazo (véanse los apartados 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear y 11 Farmacología clínica);
- uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas (véase el apartado 8 Interacciones).

En cualquiera de estas situaciones se puede ajustar la dosis de Trileptal (según la concentración plasmática valorada 2-4 horas después de la administración) para mantener una concentración plasmática máxima de MHD <35 mg/l.

Población destinataria general

Adultos

Monoterapia y tratamiento complementario

Dosis inicial recomendada

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 600 mg al día (8-10 mg/kg/d), repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 y 2400 mg/d. Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/d como máximo, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

Dosis máxima recomendada

En un entorno hospitalario controlado se han administrado dosis de hasta 2400 mg/d durante un período de 48 horas.

En los ensayos clínicos no se han estudiado de forma sistemática dosis superiores a 2400 mg/d.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o tratamiento complementario, Trileptal debe administrarse al inicio en dosis de 8-10 mg/kg/d, repartidas en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal en tratamiento complementario es de 30-46 mg/kg/d y debe alcanzarse en un período de dos semanas.

En un estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 3 y 17 años) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 46 mg/kg/d, la mediana de la dosis diaria fue de 31 mg/kg/d (intervalo de 6 a 51 mg/kg/d). En otro estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 1 mes y <4 años de edad) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 60 mg/kg/d, se logró una dosis final de al menos 55 mg/kg/d en el 56% de los pacientes.

Dosis máxima recomendada

Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/d como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/d, a fin de lograr la respuesta clínica deseada (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Efecto de la depuración del MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica

En monoterapia o tratamiento complementario, se observó que la depuración aparente (l/h/kg) del MHD (el metabolito activo de la oxcarbazepina) normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y <4 años de edad pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de entre 4 y 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Efecto de la comedicación antiepiléptica con actividad inductora enzimática sobre la posología pediátrica

En niños de entre 1 mes y <4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores enzimáticos sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. En los niños de entre 1 mes a <4 años, cuando Trileptal se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores enzimáticos podrían ser necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) alrededor de un 60% mayores que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos sin actividad inductora enzimática. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos puede requerirse una dosis (por peso corporal) apenas algo mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos con Trileptal en niños menores de 1 mes.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se ajustan de forma individual. No obstante, se recomienda ajustar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min) (consúltense más adelante las recomendaciones posológicas en caso de disfunción renal).

Se deben supervisar de forma rigurosa los valores de sodio en los pacientes que presenten riesgo de hiponatremia (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Trileptal no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática severa, de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes (véanse los apartados 11 Farmacología clínica y 6 Advertencias y precauciones).

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Trileptal debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/d) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada (véanse los apartados 11 Farmacología clínica y 6 Advertencias y precauciones).

Modo de administración

Los comprimidos son ranurados y pueden partirse por la mitad a fin de que el paciente los pueda ingerir con mayor facilidad. Se dispone de Trileptal en suspensión oral para los niños pequeños y demás pacientes que no puedan deglutir los comprimidos o cuando la dosis requerida no se pueda administrar en comprimidos.

La suspensión oral es adecuada para los niños pequeños y demás pacientes que no puedan deglutir los comprimidos o cuando la dosis requerida no se pueda administrar en comprimidos.

Trileptal puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina, a la eslicarbazepina o a cualquiera de los excipientes de Trileptal.

6 Advertencias y precauciones

Hipersensibilidad

Durante la comercialización del producto se han descrito reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata), como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia. Se han registrado casos de anafilaxia y angioedema con afectación de la laringe, la glotis, los labios y los párpados tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que alrededor de un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

También pueden producirse reacciones de hipersensibilidad (incluidas las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar a la piel, el hígado, la sangre y al sistema linfático u otros órganos, individual o colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En general, Trileptal debe retirarse de inmediato si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.

Efectos cutáneos

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas y, excepcionalmente, mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal tanto en niños como en adultos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de

Trileptal. Si un paciente tratado con Trileptal presenta una reacción cutánea, se considerará la conveniencia de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

Farmacogenómica

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo *B*1502* del HLA

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o tailandesa revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502* en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo *B*1502* tratados con oxcarbazepina corran asimismo un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas de tipo SSJ o NET.

La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2% y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en poblaciones filipinas y algunas malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2% y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de hispanos y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros de las poblaciones genéticamente propensas se debe considerar la conveniencia de analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Trileptal (véase a continuación *Información para los profesionales sanitarios*). Trileptal no debe administrarse a pacientes en los que se haya detectado el alelo *B*1502*, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de aparición de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores del *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502* o que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia de la presencia o ausencia del *B*1502*.

Asociación con el alelo *A*3101* del HLA

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de aparición de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas

sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2% y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (navajo y siux de EE. UU. y seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10% y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el alelo *A*3101* se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SSJ, NET, DRESS o reacciones menos severas de pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección del alelo *A*3101* en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. En general, no se recomienda el cribado genético en las personas que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SSJ, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia de la presencia o ausencia del *A*3101*.

Limitación del cribado genético

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica y el tratamiento adecuados del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del *B*1502* que reciban Trileptal no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del *A*3101* que reciban Trileptal no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas severas. No se ha estudiado la función de otros factores posibles —como la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el grado de vigilancia dermatológica— en el desarrollo de estas reacciones cutáneas severas o la morbilidad que de ellas resulta.

Información para los profesionales sanitarios

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar el alelo *B*1502*, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *B*1502* y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar el alelo *A*3101* del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *A*3101* y es negativa si no se detecta ninguno.

Riesgo de agravamiento de las crisis

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las crisis con Trileptal. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las crisis es necesario suspender la administración de Trileptal.

Hiponatremia

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, por lo general asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal o de tratar al paciente de manera conservadora (p. ej., con restricción de líquidos).

En pacientes con trastornos renales previos asociados a bajas concentraciones de sodio (p. ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p. ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. Sucesivamente, se debe volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez al mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal, debe seguirse ese mismo procedimiento de vigilancia de la concentración de sodio. En general, si aparecen síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal (véase el apartado 7 Reacciones adversas), cabe plantearse la determinación de la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis clínicos habituales.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria, a fin de descartar retenciones de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la cardiopatía, se debe determinar la concentración sérica de sodio. La restricción hídrica es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una reacción adversa muy infrecuente a la oxcarbazepina. En los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal, especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

Función hepática

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento con Trileptal. Se debe tener cautela a la hora de tratar a los pacientes con disfunción hepática severa (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

Función renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

Efectos hematológicos

Desde la comercialización del producto se han notificado casos muy infrecuentes de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Sin embargo, debido a la incidencia tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej., enfermedades primarias, comedicación), no puede confirmarse la relación de causalidad.

Se debe considerar la conveniencia de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

Ideas y conductas suicidas

Se han comunicado ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados comparativos con placebo realizados con antiepilépticos reveló un riesgo algo mayor de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, debe vigilarse la posible aparición de indicios de ideas y conductas suicidas en los pacientes y debe considerarse la conveniencia de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales indicios, se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen asesoramiento médico.

Interacciones

Anticonceptivos hormonales:

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos (véanse los apartados 8 Interacciones y 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear). Durante el tratamiento con Trileptal, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos adicionales de naturaleza no hormonal.

Bebidas alcohólicas

Se debe tener cautela al consumir bebidas alcohólicas junto con Trileptal, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

Efectos de la retirada

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de crisis.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Con el uso de Trileptal se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente (véase la lista completa de reacciones en el apartado 7 Reacciones adversas), especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan vehículos o manejen máquinas.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia (en más del 10% de los pacientes) son somnolencia, cefalea, mareos, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga.

En los ensayos clínicos, los eventos adversos fueron por lo general leves o moderados, de naturaleza transitoria y aparecieron sobre todo al comienzo del tratamiento.

El análisis del perfil toxicológico por aparato o sistema se basa en los eventos adversos que se consideraron relacionados con Trileptal en los ensayos clínicos. También se tuvieron en cuenta los informes de eventos adversos que revestían importancia clínica procedentes de los programas de acceso ampliado y de la experiencia adquirida desde la comercialización del producto.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas de los estudios clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Infrecuentes	Leucopenia
Muy raros	Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	
Muy raros	Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (incluida la hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por manifestaciones como erupción o fiebre. Pueden verse afectados otros órganos o sistemas, como la sangre y el sistema linfático (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), el hígado (p. ej., hepatitis, pruebas de función hepática anormales), los músculos y las articulaciones (p. ej., hinchazón articular, mialgia, artralgia), el sistema nervioso (p. ej., encefalopatía hepática), los riñones (p. ej., insuficiencia renal, nefritis intersticial, proteinuria), los pulmones (p. ej., edema pulmonar, asma, broncoespasmos, enfermedad pulmonar intersticial, disnea), angioedema
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Peso aumentado
Muy raros	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hiponatremia
Muy raros	Hiponatremia* asociada a signos y síntomas tales como convulsiones, encefalopatía, estado de vigilia insuficiente, confusión (véanse otras reacciones adversas en el epígrafe <i>Trastornos del sistema nervioso</i>), trastornos de la visión (p. ej., visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos, náuseas, deficiencia de ácido fólico
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Agitación (p. ej., nerviosismo), labilidad afectiva, estado confusional, depresión, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Somnolencia, cefalea, mareos
Frecuentes	Ataxia, temblor, nistagmo, trastorno de la atención, amnesia
Trastornos oculares	
Muy frecuentes	Diplopía
Frecuentes	Visión borrosa, deterioro visual
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Trastornos cardíacos	
Muy raros	Bloqueo auriculoventricular, arritmia
Trastornos vasculares	
Muy raros	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento
Muy raros	Pancreatitis o aumento de lipasa o amilasa

Trastornos hepatobiliares

Muy raros Hepatitis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes Erupción, alopecia, acné

Infrecuentes Urticaria

Muy raros Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy raros Lupus eritematoso sistémico

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Muy frecuentes Fatiga

Frecuentes Astenia

Exploraciones complementarias

Infrecuentes Enzimas hepáticas elevadas, fosfatasa alcalina en sangre elevada

Muy raros Amilasa elevada, lipasa elevada

* Muy esporádicamente puede manifestarse hiponatremia clínicamente significativa con el uso de Trileptal (sodio inferior a 125 mmol/l). Por lo general se observó durante los tres primeros meses de tratamiento con Trileptal, si bien hubo pacientes que presentaron por primera vez cifras de sodio sérico inferiores a 125 mmol/l más de un año después del inicio del tratamiento (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En los ensayos clínicos con niños de entre 1 mes y <4 años de edad, la somnolencia fue la reacción adversa más frecuente (aproximadamente en el 11% de los pacientes). Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia de entre $\geq 1\%$ y <10% (frecuentes) fueron ataxia, irritabilidad, vómitos, letargia, fatiga, nistagmo, temblores, apetito disminuido y ácido úrico en sangre elevado.

Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados

Desde la comercialización de Trileptal se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (ADH) con letargia, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sanguínea), vómitos, cefalea, estado confusional u otros signos y síntomas neurológicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema de origen medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caída.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del habla (como disartria); con mayor frecuencia durante la fase de aumento de la dosis de Trileptal.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Se han recibido informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Trileptal. No se ha identificado el mecanismo por el que la oxcarbazepina afecta el metabolismo óseo.

8 Interacciones

Inhibición enzimática

La oxcarbazepina se evaluó en microsomas hepáticos humanos para determinar su capacidad de inhibir las principales enzimas del P450 responsables del metabolismo de otros fármacos. Los resultados indican que la oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el derivado monohidroxilado, MHD) inhiben la CYP2C19. Por consiguiente, cabe la posibilidad de que ocurran interacciones si se administran dosis elevadas de Trileptal con fármacos metabolizados por la CYP2C19 (p. ej., el fenobarbital y la fenitoína, como se describe más adelante). En algunos pacientes tratados con Trileptal y con fármacos metabolizados por la CYP2C19 puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación. En los microsomas hepáticos humanos, la oxcarbazepina y el MHD tienen una capacidad escasa o nula de funcionar como inhibidores de las siguientes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11.

Inducción enzimática

Tanto *in vivo* como *in vitro*, la oxcarbazepina y el MHD inducen las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos, los anticonceptivos orales y los antiepilépticos (como la carbamazepina), lo cual resulta en una menor concentración plasmática de estos medicamentos (véase más adelante). También puede observarse una disminución de la concentración plasmática de otros medicamentos que se metabolizan principalmente a través de las isoformas CYP3A4 y CYP3A5, como algunos inmunodepresores (p. ej., la ciclosporina).

In vitro, la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de la UDP-glucuronosiltransferasa. Por consiguiente, es improbable que ejerzan *in vivo* un efecto sobre los fármacos que se eliminan principalmente por conjugación a través de UDP-glucuronosiltransferasas (p. ej., el ácido valproico y la lamotrigina). A pesar del escaso potencial inductor de la oxcarbazepina y el MHD, puede ser necesario aumentar la dosis de la comedicación que se metabolice a través de la CYP3A4 o por conjugación (UDPGT). Si se interrumpe el tratamiento con Trileptal, puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación.

Los estudios de inducción efectuados con hepatocitos humanos han confirmado que la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de las isoformas de las subfamilias 3A4 y 2B del CYP. Se desconoce la capacidad de la oxcarbazepina o del MHD para inducir otras isoformas del CYP.

Antiepilépticos e inductores enzimáticos

Las posibles interacciones de Trileptal con otros antiepilépticos fueron investigadas en los estudios clínicos. El efecto de estas interacciones sobre las cifras medias del AUC y la C_{min} se resume en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3 Resumen de las interacciones de antiepilépticos con Trileptal

Antiepiléptico	Influencia de Trileptal sobre el antiepiléptico	Influencia del antiepiléptico sobre el MHD
Coadministrado	Concentración	Concentración
Carbamazepina	Disminución del 0-22%	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	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%
Lamotrigina	Ninguna influencia	Ninguna influencia

In vivo, la concentración plasmática de fenitoína aumenta hasta en un 40% cuando se coadministra Trileptal en dosis superiores a 1200 mg/d. Por lo tanto, si en el transcurso de un tratamiento complementario se administran dosis de Trileptal mayores que 1200 mg/d, puede que sea preciso disminuir la dosis de la fenitoína (véase el apartado 4 Posología y administración). En cambio, el aumento de la concentración de fenobarbital es pequeño (15%) cuando este se coadministra con Trileptal.

Se ha visto que los inductores potentes de las enzimas del citocromo P450 o la UGT (p. ej., la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital) reducen la concentración plasmática o sérica de MHD (29-49%).

No se ha observado autoinducción con Trileptal.

Anticonceptivos hormonales

Trileptal afecta a los dos componentes de un anticonceptivo oral (el etinilestradiol [EE] y el levonorgestrel [LNG]). Los valores medios de las AUC del EE y del LNG disminuyen alrededor de un 48-52% y 32-52%, respectivamente. No se han efectuado estudios con otros anticonceptivos orales ni con implantes anticonceptivos. Por lo tanto, el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Antagonistas del calcio

Tras la administración repetida de Trileptal, el AUC del felodipino disminuye en un 28%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas permanecen dentro del intervalo terapéutico recomendado.

Por otro lado, el verapamilo reduce en un 20% la concentración plasmática de MHD. Esta reducción no reviste importancia clínica.

Otras interacciones

La cimetidina, la eritromicina y el dextropropoxifeno no afectan a la farmacocinética del MHD, y la viloxazina altera mínimamente la concentración plasmática de MHD (aumento de alrededor de un 10% después de la coadministración repetida). Los resultados obtenidos con la warfarina no evidencian ninguna interacción con Trileptal administrado en dosis únicas o repetidas.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad para procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, entre ellos las malformaciones. Las malformaciones congénitas observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina fueron la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la hendidura del paladar con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera (tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

Según los datos de un registro norteamericano de embarazos y del registro EURAP (Registro Europeo e Internacional de Fármacos Antiepilépticos y Embarazos), la prevalencia de malformaciones congénitas graves, definidas como una anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética, diagnosticadas en las 12 semanas siguientes al nacimiento fue del 2,2% (IC del 95%: 0,6; 5,5) y evaluadas tras el primer año de nacimiento fue del 2,9% (IC del 95%: 1,7; 5,0) en las madres expuestas a la oxcarbazepina en monoterapia durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 2 (IC del 95%: 0,5; 7,4). Los datos relativos a embarazadas epilépticas tratadas con oxcarbazepina y fetos expuestos a la oxcarbazepina durante el embarazo siguen sin ser concluyentes. No obstante, no se puede descartar por completo el riesgo potencial de teratogenia y trastornos del neurodesarrollo.

Los datos de un estudio epidemiológico sugieren un mayor riesgo de que los bebés nazcan pequeños para su edad gestacional (lo que posiblemente guarde relación con la restricción del crecimiento fetal) en el caso de las mujeres embarazadas que reciben antiepilépticos (como la oxcarbazepina) durante el embarazo en comparación con las embarazadas epilépticas no expuestas.

Consideraciones clínicas

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada, o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse concienzudamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de

malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.

- Deben administrarse las dosis mínimas eficaces.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, se recomienda administrar Trileptal en monoterapia siempre que sea posible. La posibilidad de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres tratadas con terapia combinada es mayor que en las que reciben monoterapia.
- Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención

Los antiepilépticos pueden acrecentar la deficiencia de ácido fólico, que es una posible causa de anomalía fetal. Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (el derivado 10-monohidroxilado que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo y considerar la conveniencia de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la crisis epiléptica durante la gestación (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica). También debe considerarse la conveniencia de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K₁ durante las últimas semanas de la gestación, así como al neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración neonatal y la concentración materna de MHD fueron similares en un caso.

Datos en animales

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna humana. Datos escasos indican que la concentración plasmática de MHD de los lactantes amamantados es de hasta el 5% de la de la madre. Aunque la exposición parece ser baja, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Por lo tanto, se debe considerar la decisión de continuar con la lactancia materna durante el tratamiento con oxcarbazepina en función de los beneficios de la lactancia materna y el posible riesgo de efectos secundarios en el lactante. En caso de lactancia materna, se debe vigilar al lactante para detectar efectos adversos como somnolencia y aumento de peso insuficiente.

9.3 Mujeres y varones con capacidad para procrear

Anticoncepción

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales que contienen etinilestradiol y levonorgestrel (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 8 Interacciones).

Fertilidad

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/d, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

10 Sobredosis

Se han registrado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima consumida fue de unos 48.000 mg.

Signos y síntomas

Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, hipercinesia.

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

Exploraciones complementarias: depresión de la frecuencia respiratoria, prolongación del intervalo QTc.

Trastornos del sistema nervioso: adormecimiento y somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblores, trastornos de la coordinación (coordinación anómala), convulsiones, cefalea, coma, pérdida de conocimiento, discinesia.

Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, estado confusional.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Manejo

No existe un antídoto específico. Se debe administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que proceda. Cabe la posibilidad de eliminar el fármaco por lavado gástrico o de inactivarlo con carbón activado.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Código ATC: N03A F02.

Mecanismo de acción

La actividad farmacológica de Trileptal (oxcarbazepina) es ejercida principalmente por el metabolito activo (MHD) de la oxcarbazepina (véase el epígrafe *Biotransformación y metabolismo* del apartado Farmacocinética). Se considera que el modo de acción de la oxcarbazepina y del MHD estriba principalmente en el bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo cual estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación de los impulsos nerviosos en las sinapsis. La mayor conductancia de potasio y la modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje pueden asimismo contribuir a que se produzcan los efectos anticonvulsivos. No se detectaron interacciones significativas con sitios receptores de neurotransmisores o de neuromoduladores cerebrales.

Farmacodinámica

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) son anticonvulsivos potentes y eficaces en los animales. Protegen a los roedores de las crisis tónicoclónicas generalizadas y, en menor grado, de las crisis clónicas; también eliminan o reducen la frecuencia de crisis parciales que se repiten de forma crónica en los macacos de la India con implantes de aluminio. No se apreció tolerancia (es decir, una atenuación de la actividad anticonvulsiva) durante el tratamiento de las crisis tónicoclónicas cuando se trató diariamente a ratones y ratas durante 5 días o 4 semanas, respectivamente, con oxcarbazepina o con MHD.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de comprimidos de Trileptal, la oxcarbazepina se absorbe por completo y sufre un intenso metabolismo a su metabolito farmacológicamente activo (el derivado 10-monohidroxilo, MHD).

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de comprimidos de Trileptal a varones sanos en ayunas, la $C_{\text{máx}}$ media de MHD es de 34 $\mu\text{mol/l}$ y la mediana del $t_{\text{máx}}$ es de 4,5 horas.

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de suspensión oral de Trileptal a varones sanos en ayunas, la $C_{\text{máx}}$ media de MHD es de 24,9 $\mu\text{mol/l}$ y la mediana del $t_{\text{máx}}$ es de 6 horas.

Las formulaciones en comprimido y en suspensión de la oxcarbazepina son bioequivalentes, dado que los cocientes de las medias geométricas (intervalo de confianza del 90%) de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del MHD tras la administración de dosis únicas y en el estado de equilibrio oscilaron entre 0,85 y 1,06.

En un estudio de balance de masas en seres humanos, solo el 2% de la radiactividad plasmática total se debía a la oxcarbazepina inalterada, mientras que un 70% se debía al MHD y el resto, a metabolitos de menor importancia que se eliminaban con rapidez.

La comida no modifica la velocidad ni el grado de absorción de la oxcarbazepina; por consiguiente, Trileptal se puede administrar con o sin alimentos (véase el apartado 4 Posología y administración).

Distribución

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

Cerca del 40% del MHD se une a proteínas séricas, sobre todo a la albúmina. La unión es independiente de la concentración sérica dentro de la gama de dosis terapéuticas. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la glucoproteína ácida α_1 .

Biotransformación y metabolismo

Las enzimas citosólicas del hígado reducen rápidamente la oxcarbazepina convirtiéndola en el MHD, que es el principal responsable de los efectos farmacológicos de Trileptal. El MHD es a su vez metabolizado por conjugación con el ácido glucurónico. Una pequeña cantidad (el 4% de la dosis) se oxida a un metabolito farmacológicamente inactivo, el 10,11-dihidroxiderivado, o DHD.

Eliminación

La oxcarbazepina se elimina del organismo principalmente en forma de metabolitos cuya vía fundamental de eliminación es la renal. Más del 95% de la dosis aparece en la orina y, de este total, menos del 1% lo hace en forma de oxcarbazepina inalterada. Menos del 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal. Alrededor del 80% de la dosis se excreta en la orina en forma de glucurónidos del MHD (el 49%) o de MHD inalterado (el 27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente el 3% de la dosis y los conjugados de la oxcarbazepina, el 13% de esta.

La oxcarbazepina se elimina con rapidez del plasma con una vida media aparente de entre 1,3 y 2,3 horas. En cambio, la vida media plasmática aparente del MHD es de $9,3 \pm 1,8$ h en promedio.

Linealidad / no linealidad

Cuando Trileptal se administra dos veces al día, el estado de equilibrio de la concentración plasmática de MHD se alcanza en 2 o 3 días. En el estado de equilibrio, la farmacocinética del MHD es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo posológico de 300 a 2400 mg/d.

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

La farmacocinética y el metabolismo de la oxcarbazepina y del MHD fueron evaluados en voluntarios sanos y sujetos con disfunción hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La disfunción hepática leve o moderada no modifica la farmacocinética de la oxcarbazepina ni del MHD. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa.

Disfunción renal

Existe una correlación lineal entre la depuración de creatinina y la depuración renal del MHD. Cuando se administra una dosis única de 300 mg de Trileptal a pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min), la vida media de eliminación del MHD se alarga hasta en 19 horas y el AUC se duplica.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La depuración del MHD ajustada por peso disminuye a medida que la edad y el peso se acercan a los de un adulto. La depuración media ajustada por peso en niños de entre 1 mes y <4 años de edad es un 93% mayor que la de los adultos. Por ello cabe esperar que la exposición al MHD en tales niños sea aproximadamente la mitad de la de los adultos que reciben una dosis similar ajustada por peso. La depuración media ajustada por peso en niños de 4 a 12 años es un 43% mayor que la de los adultos. Por lo tanto, es previsible que la exposición al MHD en esos niños sea aproximadamente dos tercios de la de los adultos que reciben una dosis similar ajustada por peso. A medida que aumenta el peso, en los pacientes mayores de 13 años, cabe esperar que la depuración del MHD ajustada por peso sea igual a la de los adultos.

Embarazo

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD puede disminuir gradualmente durante el embarazo (véanse los apartados 4 Posología y administración y 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Después de la administración de dosis únicas (300 mg) y múltiples (600 mg/d) de Trileptal a voluntarios de edad avanzada (60-82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y las AUC del MHD fueron un 30-60% mayores que en voluntarios jóvenes (18-32 años). Al comparar la depuración de creatinina de los voluntarios jóvenes con la de los voluntarios ancianos, se observó que la diferencia se debía a una menor depuración de creatinina debida a

la edad. No es necesario hacer ninguna recomendación posológica especial, pues las dosis terapéuticas se ajustan de forma individual.

Sexo biológico

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o ancianos vinculadas al sexo biológico.

12 Estudios clínicos

Se efectuaron 10 ensayos clínicos comparativos con doble enmascaramiento (2 en tratamiento complementario y 8 en monoterapia) en pacientes con crisis parciales simples, complejas o con generalización secundaria. Todos los ensayos clínicos comparativos incluyeron, además, pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas.

Dos ensayos de conversión a monoterapia con comparación entre dos dosis en los que los pacientes estaban recibiendo una variedad de antiepilépticos concomitantes (p. ej., carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y valproato) corroboraron la eficacia de Trileptal cuando estos antiepilépticos fueron reemplazados por el medicamento. Se efectuaron dos ensayos en niños (de entre 3 y 17 años), uno de tratamiento complementario en comparación con un placebo y el otro de monoterapia en comparación con la fenitoína.

Se demostró la eficacia del medicamento en dosis de entre 600 y 2400 mg/d para todos los parámetros de eficacia principales: la variación media o porcentual de la frecuencia de crisis con respecto al inicio (en los ensayos de tratamiento complementario) y el tiempo transcurrido hasta el cumplimiento de unos criterios predefinidos de salida o el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de salida (en los estudios de monoterapia).

En un estudio con enmascaramiento del evaluador se compararon dos dosis de oxcarbazepina como tratamiento complementario en niños de entre 1 mes y <4 años de edad en los que no se había logrado un control satisfactorio de las crisis parciales con uno o dos antiepilépticos coadministrados. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la variación absoluta de la frecuencia de crisis en 24 horas durante el estudio con respecto a la frecuencia inicial. La comparación de este criterio entre los grupos reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor de la dosis de Trileptal de 60 mg/kg/d.

En otro estudio con enmascaramiento del evaluador se compararon dos dosis de oxcarbazepina administradas en monoterapia a niños de 1 mes a 16 años con crisis parciales no controladas suficientemente o de reciente aparición. El criterio principal de la eficacia fue el tiempo transcurrido hasta el cumplimiento de unos criterios de salida, y su comparación entre los grupos no arrojó diferencias estadísticamente significativas. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento no padecieron durante el estudio ninguna crisis confirmada por video-EEG y completaron este estudio de 5 días sin abandonarlo.

Se ha demostrado que Trileptal tiene una eficacia semejante a la de otros antiepilépticos de primera línea (como el ácido valproico, la fenitoína y la carbamazepina) y su tolerabilidad es mejor que la de la fenitoína (diferencia estadísticamente significativa), a juzgar por las retiradas a causa de eventos adversos y el porcentaje de pacientes que siguieron en tratamiento, que fue mayor (con significación estadística). Una proporción equivalente de pacientes con crisis

parciales o tónico-clónicas generalizadas tratados con Trileptal no sufrieron ninguna crisis durante el período de tratamiento de 12 meses de esos ensayos.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios sobre toxicidad de dosis repetidas, seguridad farmacológica y genotoxicidad efectuados con la oxcarbazepina y el metabolito activo MHD (derivado monohidroxilado).

Inmunotoxicidad

Las pruebas de inmunoestimulación efectuadas con ratones indicaron que el MHD (y en menor grado la oxcarbazepina) puede inducir una hipersensibilidad diferida.

Mutagenia

La oxcarbazepina aumentó la frecuencia de mutaciones en ausencia de activación metabólica en una de las cinco cepas bacterianas analizadas en una prueba de Ames *in vitro*. La oxcarbazepina y el MHD produjeron un mayor número de aberraciones cromosómicas o poliploidía en ausencia de activación metabólica en un ensayo *in vitro* con células de ovario de hámster chino. El MHD dio negativo en la prueba de Ames y no se hallaron indicios de poder mutágeno o clastógeno con la oxcarbazepina o el MHD en células de hámster chino V79 *in vitro*. Ni la oxcarbazepina ni el MHD produjeron efectos clastógenos o aneuploidógenos (formación de micronúcleos) en un ensayo en médula ósea de rata *in vivo*.

Carcinogenia

En los estudios de carcinogenia se observó una inducción de tumores de hígado (ratas y ratones), de testículo y de células granulares del aparato genital femenino (ratas) en los animales tratados. La aparición de tumores hepáticos probablemente se debía a una inducción de las enzimas de los microsomas hepáticos; este efecto inductivo es débil o nulo en los pacientes tratados con Trileptal, pero no puede descartarse. Cabe la posibilidad de que los tumores testiculares fueran inducidos por concentraciones elevadas de la hormona luteinizante. Tal incremento no se produce en los seres humanos y por eso se estima que esos tumores carecen de interés clínico. En el estudio de carcinogenia con MHD en ratas se observó un aumento dosodependiente de la incidencia de tumores de células granulares en el aparato genital femenino (cuello uterino y vagina). Estos efectos ocurrieron con un grado de exposición comparable a la exposición clínica prevista. No se ha elucidado por completo el mecanismo de aparición de estos tumores, pero podrían guardar relación con la mayor concentración de estradiol específica de la rata. Se desconoce la importancia clínica de estos tumores.

Toxicidad para la función reproductora

Para obtener más información sobre la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el embalaje original.

Después de la primera apertura del frasco, la suspensión oral de Trileptal debe usarse en un plazo de 7 semanas.

Trileptal debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

La información puede diferir en algunos países.

Instrucciones de uso y manipulación

Antes de tomar la suspensión oral de Trileptal, se debe agitar bien el frasco y preparar la dosis enseguida. La cantidad prescrita de suspensión oral debe retirarse del frasco con la jeringa para uso oral proporcionada a tal efecto. La cantidad debe redondearse a la fracción más próxima de 0,5 ml cuando se use la jeringa de 10 ml (que se suministra con el frasco que contiene 250 ml, para niños mayores y adultos) y a la fracción más próxima de 0,1 ml cuando se use la jeringa de 1 ml (que se suministra con el frasco que contiene 100 ml, para niños pequeños). La suspensión oral de Trileptal se puede beber directamente de la jeringa o mezclar con un poco de agua justo antes de beberla. Después de cada utilización, se debe tapar el frasco y secar el exterior de la jeringa con un paño seco y limpio.