

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

~~Folleto de información al Profesional~~
~~COXEPTA~~
~~OXCARBAZEPINA~~
~~COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 MG~~

❖ **Composición del producto**

Cada comprimido recubierto contiene:

- Oxcarbazepina 300 mg
- Excipientes **c.s.**: Celulosa microcristalina, Crospovidona, Hipromelosa (~~Pharmacoat 603~~), ~~Hipromelosa (Pharmacoat 615)~~, Silica (~~tipo dental~~), Estearato de magnesio, ~~Hipromelosa (USP)~~, Dióxido de titanio, Polietilenglicol ~~8000~~, Óxido de hierro amarillo, Talco, Óxido de hierro rojo, **agua purificada c.s.**

❖ **Clasificación terapéutica**

Código ATC: N03AF02

Grupo terapéutico: Derivados de la Carboxamida: Antiepilépticos.

❖ **Forma farmacéutica.**

Comprimidos recubiertos

❖ **Indicaciones**

Coxepta está indicado para **el tratamiento de convulsiones epilépticas parciales (lo que incluye los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que progresan a convulsiones generalizadas secundarias), y de convulsiones generalizadas tonicoclónicas en adultos y niños desde 4 años de edad.**

Coxepta está indicado como antiepiléptico de primera elección, ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Coxepta puede reemplazar otros antiepilépticos cuando el tratamiento actual produce un control insuficiente de las convulsiones.

~~su uso como monoterapia o terapia coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales en adultos y como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales en pacientes pediátricos de 4 años o más con epilepsia, y como tratamiento complementario en pacientes pediátricos mayores de 2 años con convulsiones parciales.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

❖ Farmacología Clínica

- **Propiedades Farmacológicas**

Mecanismo de acción

La actividad farmacológica se ejerce principalmente a través del metabolito 10-monohidroxilado (MHD) de la Oxcarbazepina. El mecanismo exacto por el cual Coxepta y la MHD ejercen su efecto anticonvulsivo es desconocido; sin embargo, los estudios electrofisiológicos in vitro indican que producen bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo que resulta en la estabilización de las membranas neurales hiperexcitadas, la inhibición de la activación repetitiva de las neuronas y la disminución de la propagación de los impulsos sinápticos. Se cree que estas acciones son importantes en la prevención de la diseminación de convulsiones en el cerebro intacto. Además, la mayor conductancia de potasio y la modulación de los canales de calcio activados de alto voltaje pueden contribuir a los efectos anticonvulsivos del fármaco. No se han demostrado interacciones significativas de Coxepta o MHD con neurotransmisores cerebrales o sitios de receptores moduladores.

- **Farmacodinamia**

Coxepta y su metabolito activo (MHD) exhiben propiedades anticonvulsivas en modelos de convulsiones animales. Protegieron a los roedores contra las convulsiones de extensión tónicas inducidas eléctricamente y, en menor grado, las convulsiones clónicas inducidas químicamente, y abolieron o redujeron la frecuencia de las crisis focales crónicas recurrentes en monos Rhesus con implantes de aluminio. No se observó desarrollo de tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsiva) en la prueba de electroshock máxima cuando se trataron ratones y ratas diariamente durante 5 días y 4 semanas, respectivamente, con Coxepta o MHD.

- **Farmacocinética**

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción

Después de la administración oral, Coxepta se absorbe por completo y se metaboliza ampliamente a su metabolito 10-monohidroxilado (MHD) farmacológicamente activo.

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de oxcarbazepina en comprimidos a varones voluntarios sanos en ayunas, el valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ de MHD fue de 34 $\mu\text{mol/l}$ y el valor mediano del $t_{m\acute{a}x}$ igual a 4,5 horas.

Las formulaciones en comprimido y en suspensión de la oxcarbazepina son bioequivalentes, dado que el cociente de medias geométricas (intervalo de confianza del 90%) de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC del MHD tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario se encontraban en la gama de 0,85 a 1,06.

En un estudio de balance de masa en personas, solo el 2% de la radiactividad total en plasma se debió a Coxepta inalterada, con aproximadamente un 70% presente como MHD, y el resto atribuible a metabolitos menores.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

La comida no modifica la velocidad, ni el grado de absorción de la oxcarbazepina; por consiguiente, coxepta se puede administrar con o sin alimentos.

~~La vida media es de aproximadamente 2 horas, mientras que la vida media de la MHD es de aproximadamente 9 horas, por lo que la MHD es responsable de la mayor parte de la actividad antiépiléptica.~~

~~En base a las concentraciones de MHD, se demostró que las tabletas y la suspensión tienen una biodisponibilidad similar. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de MHD se alcanzan dentro de 2 a 3 días en pacientes cuando se administra Coxepta dos veces al día. En estado estacionario, la farmacocinética de la MHD es lineal y muestra una proporcionalidad de la dosis en el rango de dosis de 300 a 2400 mg/día.~~

~~Los alimentos no tienen ningún efecto sobre la velocidad y el grado de absorción de Coxepta. Por lo tanto, se pueden tomar con o sin alimentos.~~

Distribución

El volumen aparente de distribución de MHD es de 49 L. Aproximadamente el 40% de MHD se une a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina. La unión es independiente de la concentración sérica dentro del rango terapéuticamente relevante. Coxepta y la MHD no se unen a la glucoproteína alfa-1-ácido.

Metabolismo

Coxepta se reduce rápidamente por enzimas citosólicas en el hígado a su metabolito 10-monohidroxilado, MHD, que es el principal responsable del efecto farmacológico. La MHD se metaboliza adicionalmente por conjugación con ácido glucurónico. Cantidades menores (4% de la dosis) se oxidan al metabolito 10,11-dihidroxi farmacológicamente inactivo (DHD).

Excreción

Coxepta se elimina del cuerpo principalmente en forma de metabolitos que se excretan predominantemente por los riñones. Más del 95% de la dosis aparece en la orina, con menos del 1% de Coxepta sin cambios. La excreción fecal representa menos del 4% de la dosis administrada. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta en la orina como glucurónidos de MHD (49%) o como MHD sin cambios (27%); el DHD inactivo representa aproximadamente el 3% y los conjugados de MHD y Coxepta representan el 13% de la dosis.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Linealidad o no linealidad

Cuando oxcarbazepina se administra dos veces al día, la concentración plasmática de MHD del estado estacionario se alcanza en 2 o 3 días. En el estado estacionario, la farmacocinética del MHD es lineal y proporcional a la dosis en la gama posológica de 300 a 2400 mg/día.

Poblaciones específicas

Geriatría

Después de la administración de dosis únicas (300 mg) y múltiples (600 mg/día) a voluntarios ancianos (60 a 82 años de edad), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de AUC de MHD fueron entre 30% y 60% más altos que en jóvenes voluntarios (de 18 a 32 años de edad). Las comparaciones del aclaramiento de creatinina en voluntarios jóvenes y ancianos indican que la diferencia se debió a reducciones relacionadas con la edad en el aclaramiento de creatinina.

Pediatría

La eliminación de MHD ajustada en peso disminuye a medida que aumenta la edad y el peso, acercándose a la de los adultos. El aclaramiento promedio ajustado por el peso en niños de **entre 1 mes y 2 años a < 4 años de edad es de un 93% aproximadamente 80%** más alto en promedio que el de los adultos. Por lo tanto, se espera que la exposición a la MHD en estos niños sea aproximadamente la mitad que la de los adultos cuando se trata con una dosis similar ajustada al peso. El aclaramiento promedio ajustado por el peso en niños de 4 a 12 años de edad es aproximadamente **43.0%** más alto en promedio que el de los adultos. Por lo tanto, se espera que la exposición a la MHD en estos niños sea aproximadamente tres cuartas partes que la de los adultos cuando se trata con una dosis similar ajustada al peso. A medida que aumenta el peso, para los pacientes de 13 años o más, se espera que el aclaramiento de MHD ajustado al peso alcance el de los adultos.

Género

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

Raza

No se han realizado estudios específicos para evaluar qué efecto puede tener la raza en la disposición de la Coxidepta.

Insuficiencia renal

Existe una correlación lineal entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento renal de MHD. Cuando se administra como una sola dosis de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min), la semivida de eliminación de MHD se prolonga a 19 horas, con un aumento de 2 veces en el AUC.

Deterioro hepático

La farmacocinética y el metabolismo de Coxidepta y la MHD se evaluaron en voluntarios sanos y sujetos con trastornos hepáticos después de una sola dosis oral de 900 mg. La insuficiencia hepática leve a moderada no afectó la farmacocinética de Coxidepta y la MHD. **Coxidepta no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Embarazo

Debido a los cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles plasmáticos de MHD pueden disminuir gradualmente durante el embarazo.

❖ Posología y administración

Adultos

Monoterapia y tratamiento complementario

Dosis inicial recomendada

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

Dosis de mantenimiento

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 mg/días y 2400 mg/día. Si estuviera indicado clínicamente, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/día 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/día durante un período de 48 horas.

No se han estudiado metódicamente dosis superior a 2400 mg/día en los ensayos clínicos. Solo existen pocos casos de administración de dosis de hasta 4200 mg/día.

- ~~— La dosis inicial habitual de Coxcepta para adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) es de 600 mg/día.~~
- ~~— Tome una tableta de 300 mg dos veces al día o dos tabletas de 150 mg dos veces al día.~~
- ~~— Su médico puede aumentar la dosis gradualmente para encontrar la mejor dosis para usted. Los mejores resultados son generalmente con dosis entre 600 y 2.400 mg/día.~~
- ~~— Si toma otro medicamento antiepiléptico, la dosis es la misma.~~
- ~~— Si tiene enfermedad renal (con función renal deteriorada), la dosis inicial es la mitad de la dosis habitual.~~
- ~~— Si tiene una enfermedad hepática grave, su médico puede ajustar dosis.~~

Poblaciones especiales

Niños

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o tratamiento complementario, Coxcepta debe administrarse al inicio en dosis de 8 – 10 mg/kg/día, repartida en dos tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de oxcarbazepina en tratamiento complementario es de 30 – 46 mg/kg/día y debe lograrse en un período de dos semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Dosis máxima recomendada

Si estuviera indicado clínicamente, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/día como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/día, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

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 normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y 4 años de edad pueden necesitar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de 4 a 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos.

Efecto de la comedicación antiepiléptica inductora de enzimas sobre la posología pediátrica

En niños de entre 1 mes y 4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores de enzimas sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. En tales niños, cuando oxcarbazepina se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores de enzimas, puede que sean necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 60% mayor que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos que no son inductores enzimáticos. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores de enzimas, puede requerirse una dosis (por peso corporal) ligeramente mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

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

- ~~— Coxeptha puede ser administrado en niños de 6 años o más. La dosificación para niños depende de su peso.~~
- ~~— La dosis inicial es de 8 — 10 mg/Kg de peso corporal por día administrado en dos dosis. Por ejemplo, un niño de 30 kg comenzaría el tratamiento con una tableta de 150 mg dos veces al día.~~
- ~~— Su médico puede aumentar la dosis gradualmente para encontrar la mejor dosis para su hijo. Los mejores resultados generalmente son con una dosis de 30 mg/Kg de peso corporal por día. La dosis máxima para un niño es de 46 mg/Kg de peso por día.~~

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión. No obstante, se recomienda adaptar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min.).

Se deben supervisar de cerca los valores de sodio en los pacientes que corren riesgo de padecer hiponatremia.

Disfunción hepática

No es necesario adaptar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Oxcarbazepina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave, de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Disfunción renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Oxcarbazepina debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/día) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada.

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.

Oxcarbazepina puede administrarse con o sin alimentos.

~~Cuándo y durante cuánto tiempo tomar Coxidepta~~

~~Tome Coxidepta dos veces al día, todos los días, aproximadamente a la misma hora, a menos que el médico le indique de otra manera. Esto tendrá el mejor efecto en el control de la epilepsia. También le ayudará a recordar cuándo tomar la tableta (s). Su médico le dirá por cuánto tiempo durará su tratamiento o el de su hijo. El largo del tratamiento dependerá de su tipo de convulsión o la de su hijo. El tratamiento puede ser necesario durante muchos años para controlar las convulsiones. No cambie la dosis o deje el tratamiento sin hablar con su médico.~~

~~¿Qué hacer en caso de olvidar la dosis?~~

~~Si olvidó una dosis, se debe administrar tan pronto como lo recuerde. Sin embargo, si es hora de la próxima dosis, no tome la dosis olvidada. Regresar al horario regular de dosificación. No administrar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.~~

❖ **Contraindicaciones**

Coxidepta está contraindicado en pacientes alérgicos (hipersensibles) al principio activo o cualquiera de los demás componentes de Coxidepta **comprimidos recubiertos** 300 mg. Considerar que muchas personas que son alérgicas a la carbamazepina también son alérgicas a Coxidepta.

❖ **Advertencias y Precauciones**

- **Generales**

Hiponatremia

La hiponatremia clínicamente significativa (sodio <125 mmol/L) puede desarrollarse durante el uso de Coxidepta. Se debe considerar la medición de los niveles séricos de sodio para los pacientes durante el tratamiento de mantenimiento, especialmente si el paciente está recibiendo otros medicamentos que disminuyen los niveles séricos de sodio (p. Ej., Fármacos asociados con secreción inapropiada de ADH) o si aparecen síntomas que indiquen hiponatremia, náuseas, malestar, dolor de cabeza, letargo, confusión, obnubilación o aumento de la frecuencia o gravedad de las convulsiones).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Reacciones anafilácticas y angioedema

Se han notificado casos poco frecuentes de anafilaxis y angioedema que involucran la laringe, la glotis, los labios y los párpados en pacientes después de tomar la primera dosis o dosis posteriores de Cuxepta. El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Si un paciente desarrolla cualquiera de estas reacciones después del tratamiento con Cuxepta, se debe suspender el medicamento y comenzar un tratamiento alternativo. Estos pacientes no deben volver a someterse a la prueba con el medicamento.

Reacción de hipersensibilidad cruzada a la carbamazepina

Aproximadamente del 25% al 30% de los pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina experimentarán reacciones de hipersensibilidad con Cuxepta. Por esta razón, los pacientes deben ser interrogados específicamente sobre cualquier experiencia previa con carbamazepina, y los pacientes con un historial de reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina generalmente deben tratarse con Cuxepta solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad, Cuxepta se debe suspender inmediatamente.

Graves reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones dermatológicas graves, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN), tanto en niños como en adultos, en asociación con el uso de Cuxepta. Tales reacciones **si no son tratadas oportunamente pueden derivar en la muerte del paciente. La recurrencia de reacciones serias a la piel luego de la reexposición a oxcarbazepina también ha sido reportada. De confirmarse estos cuadros, se requiere la discontinuación inmediata de la Oxcarbazepina.** graves en la piel pueden ser potencialmente mortales, y algunos pacientes han requerido hospitalización con informes muy raros de resultados fatales. La mediana del tiempo de inicio para los casos informados fue de 19 días después del inicio del tratamiento. También se ha informado de la recurrencia de reacciones cutáneas graves luego de la reexposición con Cuxepta.

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas mientras está en tratamiento con Oxcarbazepina, se debe considerar la suspensión de la terapia e instauración de otra terapia antiepiléptica alternativa.

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 HLA-B * 1502*

Los pacientes que portan el alelo HLA-B * 1502 pueden estar en mayor riesgo de SJS/TEN con el tratamiento de Cuxepta. El alelo del antígeno leucocitario humano (HLA) B * 1502 aumenta el riesgo de desarrollar SJS/TEN en pacientes tratados con carbamazepina. La estructura química de Cuxepta es similar a la de la carbamazepina. La evidencia clínica disponible y los datos de estudios no clínicos que muestran una interacción directa entre Cuxepta y la proteína HLA-B * 1502, sugieren que el alelo HLA-B * 1502 también puede aumentar el riesgo de SJS/TEN con Cuxepta.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Asociación con el alelo A*3101 del HLA

El alelo A*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo 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 maculo papuloso.

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 Sioux 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 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 A*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas

adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej., SJS, NET, DRESS o la menos grave PEGA y exantemas maculo papulosos.

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

Comportamiento suicida e ideación

Los medicamentos antiepilépticos (AED), incluido Cuxepta, aumentan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas en pacientes que toman estos medicamentos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación deben controlarse para detectar la aparición o el empeoramiento de la depresión, los pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento.

Hipersensibilidad multiorgánica

Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad multiorgánica asociadas al inicio de la terapia con Oxcarbazepina (tiempo medio de detección de 13 días) en adultos y en niños. Aunque el número de casos reportados ha sido limitado, muchos de ellos han resultado en hospitalización. Los signos y síntomas de este trastorno fueron diversos, sin embargo, los más típicos son fiebre y rash asociado con compromiso de otros órganos. Otras manifestaciones son linfadenopatía, hepatitis, anormalidades en las pruebas de funcionalidad hepática, anormalidades hematológicas (eosinofilia, trombocitopenia, neutropenia), prurito, nefritis, oliguria, síndrome hepato – renal, artralgia y astenia. Debido a que el trastorno es variable en cuanto a su expresión, otros signos y síntomas no enumerados aquí pueden presentarse.

Si un paciente desarrolla estas reacciones mientras está en tratamiento con Oxcarbazepina, se debe considerar la suspensión de la terapia e instauración de otra terapia antiepiléptica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

alternativa.

Se debe instruir a los pacientes de reportar de manera inmediata la aparición de síntomas y signos que hagan sospechar tanto de reacciones dermatológicas severas como de hipersensibilidad multiorgánica.

~~Indique a los pacientes que una fiebre asociada con la participación de otro sistema orgánico (por ejemplo, erupción cutánea, linfadenopatía, disfunción hepática) puede estar relacionada con el fármaco y se debe informar a su proveedor de atención médica inmediatamente.~~

Eventos hematológicos

Informe a los pacientes que ha habido informes raros de trastornos sanguíneos en pacientes tratados con Coxepta. Indique a los pacientes que consulten inmediatamente con su médico si experimentan síntomas sugestivos de trastornos sanguíneos.

Interacciones con la drogas

Advierta a las pacientes que el uso concomitante de Coxepta con anticonceptivos hormonales puede hacer que este método anticonceptivo sea menos efectivo. Se recomiendan formas anticonceptivas no hormonales adicionales. Se debe tener precaución si se toma alcohol en combinación con Coxepta, debido a un posible efecto aditivo sedante.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual a la oxcarbazepina. No obstante, en los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con oxcarbazepina, 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 posibilidad de interrumpir el tratamiento con oxcarbazepina.

Se debe tener cautela a la hora de administrar tratamiento a pacientes con disfunción hepática grave.

Función renal

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con oxcarbazepina, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis.

Bebidas alcohólicas

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Oxcarbazepina, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Efectos de la retirada

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

❖ Interacciones medicamentosas

Efecto en otras drogas

Se ha demostrado que los niveles de fenitoína aumentan con el uso concomitante de Coxepta en dosis superiores a 1200 mg/día. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de fenitoína durante el período de titulación y modificación de la dosis. Se puede requerir una disminución en la dosis de fenitoína.

Efecto de otras drogas en Coxepta

Se ha demostrado que los inductores potentes de enzimas del citocromo P450 y/o inductores de UGT (p. Ej., Rifampina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) disminuyen los niveles plasmáticos/séricos de MHD, el metabolito activo de Coxepta (25% a 49%). Si Coxepta y fuertes inductores de CYP3A4 o inductores de UGT se administran simultáneamente, se recomienda controlar los niveles plasmáticos de MHD durante el período de titulación. Puede ser necesario ajustar la dosis de Coxepta después del inicio; modificación de la dosis o la interrupción de dichos inductores.

Anticonceptivos hormonales

El uso concomitante con anticonceptivos hormonales puede hacer que estos anticonceptivos sean menos efectivos. No se han realizado estudios con otros anticonceptivos orales o de implantes.

Antagonistas del calcio

Tras la administración repetida de oxcarbazepina con felodipino, el AUC del felodipino disminuye en un 28%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas permanecen dentro de la gama terapéutica recomendada.

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 la farmacocinética del MHD, y la viloxazina altera mínimamente la concentración plasmática de MHD (un 10% más después de la coadministración repetida). Los resultados obtenidos con la warfarina no evidencian ninguna interacción con el principio activo de oxcarbazepina administrado en dosis únicas o repetidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

❖ Reacciones Adversas

Como todos los medicamentos, Coxeptha puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Estos efectos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, que se definen de la siguiente manera:

- Muy común: afecta a más de 1 paciente de cada 10
- Común: afecta de 1 a 10 pacientes en 100
- Poco común: afecta de 1 a 10 pacientes en 1.000
- Muy raro: afecta a menos de 1 paciente en 10.000
- Desconocido: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Los siguientes son signos de efectos secundarios muy raros, pero potencialmente graves que pueden requerir tratamiento médico de urgencia.

- Hinchazón de los labios, párpados, cara, garganta o boca, acompañada de dificultad para respirar, hablar o tragar (signos de reacciones anafilácticas y angioedema) u otros signos de hipersensibilidad tales como erupción cutánea, fiebre y dolor en los músculos y las articulaciones.
- Ampollas severas de la piel y/o las membranas mucosas de los labios, ojos, boca, conductos nasales o genitales (signos de reacción alérgica grave, incluida el síndrome de Lyell/s, síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme).
- Cansancio, dificultad para respirar cuando hace ejercicio, se ve pálido, dolor de cabeza, escalofríos, mareos, frecuentes infecciones que conducen a fiebre, dolor de garganta, úlceras bucales, sangrado o hematomas con más facilidad de lo normal, hemorragias nasales, parches rojizos o violáceos, o manchas inexplicables en la piel (signos de una disminución en el número de plaquetas en la sangre o la disminución en el número de células sanguíneas).
- Erupción con manchas rojas principalmente en la cara que puede estar acompañada de fatiga, fiebre, náuseas o pérdida de apetito (signos de lupus eritematoso sistémico).
- Letargo, confusión, espasmos musculares o empeoramiento significativo de las convulsiones (posibles síntomas de bajos niveles de sodio en la sangre).
- Síntomas parecidos a la gripe con ictericia (coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos) (signos de hepatitis).
- Dolor severo en el estómago superior (abdominal), vómitos, pérdida del apetito (signos de inflamación del páncreas).
- Aumento de peso, cansancio, pérdida de cabello, debilidad muscular, sensación de frío (signos de tiroides activa).

Otros efectos secundarios:

- Común: temblores; problemas de coordinación; movimiento involuntario de los ojos; ansiedad y nerviosismo; depresión; erupción.
- Muy raro: ritmo cardíaco irregular o ritmo cardíaco muy rápido o lento.

Otros efectos secundarios: Estos son generalmente los efectos secundarios leves a moderados. La mayoría de estos efectos son transitorios y por lo general, disminuyen con el tiempo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

- Muy común: cansancio; dolor de cabeza; mareo; somnolencia; náuseas; vómitos; visión doble.
- Común: debilidad; alteraciones de la memoria; concentración deteriorada; apatía; agitación; confusión; visión borrosa; disturbio visual; estreñimiento; diarrea; dolor estomacal (abdominal); acné; pérdida de cabello, disturbios de equilibrio.
- Poco común: colmenas. Es posible que también haya elevado los niveles de enzimas hepáticas mientras toma Coxidepta.
- No conocida: presión sanguínea alta.

Las siguientes reacciones adversas se describen como graves:

- Hiponatremia
- Reacciones anafilácticas y angioedema
- Reacción de hipersensibilidad cruzada a carbamazepina
- Reacciones dermatológicas graves
- Comportamiento suicida e ideación
- Reacciones adversas cognitivas/neuropsiquiátricas
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/Hipersensibilidad multiorgánica
- Eventos hematológicos

❖ Embarazo, Fertilidad y Lactancia

Embarazo

Categoría de embarazo C. Resumen de riesgo fetal: No hay estudios clínicos adecuados y bien controlados de Coxidepta en mujeres embarazadas; sin embargo, Coxidepta está estrechamente relacionado estructuralmente con la carbamazepina, que se considera teratogénica en humanos. Los datos sobre un número limitado de registros de embarazo sugieren malformaciones congénitas asociadas con el uso de Coxidepta en monoterapia (p. Ej., Defectos craneofaciales como hendiduras bucales y malformaciones cardíacas como defectos del tabique ventricular). Coxidepta debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial 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 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 Oxcarbazepina durante el embarazo, y se debe considerar la posibilidad de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la gestación. También debe considerarse la posibilidad de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

En el recién nacido

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

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

Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas)

Se debe pedir a las mujeres en edad de procrear que usen anticonceptivos extremadamente eficaces (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Oxcarbazepina. Oxcarbazepina puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen EE y LNG.

Fertilidad

En un estudio de fertilidad en el que se administró a ratas MHD (50, 150 o 450 mg/Kg) por vía oral antes y durante el apareamiento y la gestación temprana, la ciclicidad estromal se interrumpió y el número de cuerpos lúteos, los implantes y los embriones vivos se redujeron en las hembras recibiendo la dosis más alta (aproximadamente 2 veces la MRHD en una base mg/m²).

Lactancia

Coxepta y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche humana. Se encontró una relación de concentración de leche a plasma de 0.5 para ambos. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia o discontinuar el medicamento en mujeres lactantes, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

❖ Efecto sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada

Coxepta puede causar reacciones adversas, como mareos, somnolencia, ataxia, alteraciones visuales y disminución del nivel de conciencia. En consecuencia, aconseje a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que no hayan adquirido la experiencia suficiente para evaluar si afecta negativamente a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

❖ **Sobredosis**

Se han registrado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima consumida fue de unos 48000 mg.

Signos y síntomas

Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, hipercinesia.

Trastornos generales y en el lugar de administración: cansancio.

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

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

Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, estado de confusión.

Trastornos vasculares: hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: disnea

Tratamiento

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

~~No hay un antídoto específico. El tratamiento sintomático y de apoyo debe administrarse según corresponda. Se debe considerar la eliminación del medicamento por lavado gástrico y/o inactivación mediante la administración de carbón activado.~~

❖ **Datos sobre toxicidad preclínica**

- **Mutagénesis:**

Coxepta aumentó las frecuencias de mutación en la prueba de Ames in vitro en ausencia de activación metabólica. Tanto Coxepta como la MHD produjeron aumentos en las aberraciones cromosómicas y la poliploidía en el ensayo de ovario de hámster chino in vitro en ausencia de activación metabólica. MHD fue negativo en la prueba de Ames, y no se encontró actividad mutagénica o clastogénica ni con Coxepta ni con MHD en células de hámster chino V79 in vitro. Coxepta y la MHD fueron negativas para efectos clastogénicos o aneugénicos (formación de micronúcleos) en un ensayo de médula ósea de rata in vivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

- ***Carcinogénesis:***

En ratones, se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de adenomas hepatocelulares a dosis de Coxepta ≥ 70 mg/Kg/día o aproximadamente 0.1 veces la dosis humana máxima recomendada (MRHD) en una base de mg/m². En ratas, la incidencia de carcinomas hepatocelulares aumentó en las hembras tratadas con Coxepta en dosis ≥ 25 mg/Kg/día (0,1 veces la MRHD en base a mg/m²), y la incidencia de adenomas y/o carcinomas hepatocelulares aumentó en los machos y hembras tratadas con MHD a dosis de 600 mg/Kg/día (2.4 veces la MRHD en base a mg/m²) y ≥ 250 mg/Kg/día (equivalente a la MRHD en base a mg/m²), respectivamente. Hubo un aumento en la incidencia de tumores de células intersticiales testiculares benignos en ratas a 250 mg/Kg/día de Coxepta y a ≥ 250 mg/Kg/día de MHD, y un aumento en la incidencia de tumores de células granulares en el cuello uterino y la vagina en ratas a 600 mg/Kg/día de MHD.

Toxicidad para la función reproductora

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron efectos tales como un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre o posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitura. 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 progenitura. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene escaso potencial teratogénico en dosis que son pertinentes para el ser humano. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico con la oxcarbazepina

- ~~**Efectos sobre la capacidad de conducir y manejar máquinas.**~~

~~Informe a los pacientes que Coxepta puede causar reacciones adversas, como mareos, somnolencia, ataxia, alteraciones visuales y disminución del nivel de conciencia. En consecuencia, aconseje a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria hasta que no hayan adquirido la experiencia suficiente en Coxepta para evaluar si afecta negativamente a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.~~

❖ ~~Precauciones~~ Condiciones de almacenamiento

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad, almacenar a la temperatura indicada en el envase. No utilice Coxepta después de la fecha de caducidad que aparece en el envase. No use si nota que el envase está dañado o muestra signos de alteración.

Almacenar a no más de 25 °C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
COXEPTA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 300 mg

Fabricado por Jubilant Generics Limited. Village Sikandarpur Bhainswal, Roorkee - Dehradun Highway, Bhagwanpur, Roorkee. Distt. – Haridwar, Uttarakhand – 247 661, INDIA.

Mantenga fuera del alcance de los niños.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.