

comparable con el de la hormona antiurética (ADH), provocando en casos raros una intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, confusión mental, trastornos neurológicos.

*Raramente:* Pérdida de peso.

#### Interacción medicamentosa:

La oxcarbazepina presenta una estructura similar a la de los antidepresivos tricíclicos, no es recomendable teóricamente administrar oxcarbazepina al mismo tiempo que los inhibidores de monoamino oxidasa (IMAO); después de la interrupción de los IMAO se debe respetar un intervalo libre al menos de dos semanas o más si el estado clínico del paciente lo permite, antes de instaurar un tratamiento con oxcarbazepina.

En razón de la débil unión proteica del metabolito activo, el derivado monohidroxiado en posición 10 (MHD), hay poco riesgo de interacción con la oxcarbazepina por desplazamiento de los sitios de unión.

La degradación de oxcarbazepina y del MHD, no depende en esencia del sistema enzimático del citocromo P-450, de manera que la inhibición o inducción de esas enzimas por otros agentes tendrá poco efecto sobre la farmacocinética de la oxcarbazepina y de su metabolito activo.

No se detectó ninguna inducción notable por la oxcarbazepina en las enzimas que regulan la cinética en el caso del hombre, ni ninguna influencia sobre la velocidad de eliminación del MHD.

Por otra parte los estudios clínicos y farmacocinéticos conducidos con oxcarbazepina y antipirina tanto como entre oxcarbazepina y warfarina han demostrado que el potencial de inducción enzimático de la oxcarbazepina es inferior al potencial de la carbamazepina.

Se debe notar, mientras tanto que una comedición con oxcarbazepina puede hacer bajar las tasas plasmáticas de los estrógenos y los progestágenos en el caso de mujeres recibiendo anticonceptivos orales, con el riesgo de acarrear metrorragias y una pérdida eventual de la eficacia anticonceptiva. Es por esto que se deben encarar otros métodos anticonceptivos.

Por otro lado, en un estudio clínico con voluntarios sanos se observó que la disponibilidad sistémica de la felodipina disminuía significativamente.

Las concentraciones al estado de equilibrio de la fenitoína y el ácido valproico son aumentadas en el momento del pasaje de la carbamazepina a la oxcarbazepina.

#### Abuso y dependencia física:

No existe evidencia de un potencial abuso relacionado con el uso de oxcarbazepina, no hay evidencia de dependencia psicológica o física en humanos.

#### Sobredosis:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: 011-4654-6648 / 4658-7777

Los síntomas clínicos deberían ser parecidos a aquellos de la carbamazepina en razón de la similitud de estructura química entre las dos sustancias.

No existe un antídoto específico en el caso de sobredosis de oxcarbazepina.

El tratamiento será sintomático y el medicamento eliminado por lavado gástrico y/o neutralizado por la administración de carbón activado.

Se recomienda vigilar las funciones vitales y de prestar una atención particular a las perturbaciones cardíacas, a las alteraciones del equilibrio electrolítico y a los problemas respiratorios.

Se recomienda la hospitalización y la admisión dentro de una unidad de cuidados intensivos.

#### Conservación:

Mantener a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30° C, al abrigo de la luz y la humedad.

#### Presentación:

Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, las dos últimas presentaciones para uso hospitalario.

#### Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47.259

MANTENER ESTE MEDICAMENTO ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO BAJO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

#### Dirección Técnica:

M. Cristina Zuso - Farmacéutica.

#### Medipharma S.A.

Av. 143 N°1435 (B-1910-BHU)  
La Plata - Buenos Aires - Argentina  
Tel.: (0221) 450-2748/450-7267  
www.medipharma.com.ar

# RUPOX® OXCARBAZEPINA

Comprimidos 300 mg - 600 mg

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

#### Fórmula:

##### RUPOX® 300 Comprimidos

Cada comprimido contiene:

Oxcarbazepina 300,00 mg, Polivinilpirrolidona 36,00 mg, Lauril sulfato de sodio 0,10 mg, Estearato de magnesio 6,375 mg, Croscarmellosa sódica 14,00 mg, Dióxido de silicio 0,50 mg, Punzo 4R 0,10 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 425,00 mg

##### RUPOX® 600 Comprimidos

Cada comprimido contiene:

Oxcarbazepina 600,00 mg, Polivinilpirrolidona 72,00 mg, Lauril sulfato de sodio 0,20 mg, Estearato de magnesio 12,75 mg, Croscarmellosa sódica 28,00 mg, Dióxido de silicio 1,00 mg, Punzo 4R 0,20 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 850,00 mg

#### Acción terapéutica:

Antiepiléptico.

#### Indicaciones:

Tratamiento de las crisis tónico - clónicas generalizadas y de las crisis parciales secundariamente generalizadas o no, en la medida donde existen contraindicaciones mayores al tratamiento con Fenitoína, Carbamazepina o Acido Valproico.

#### Acción farmacológica:

Los estudios farmacológicos en caso de animales han demostrado que la oxcarbazepina y su metabolito el MHD tiene poder anticonvulsivante, lo que permite asegurar su eficacia en el tratamiento de las crisis parciales y crisis tónico - clónicas generalizadas.

Si bien el mecanismo de acción preciso de la mayor parte de los antiepilépticos no es todavía conocido, se piensa que los medicamentos de esta clase producen su efecto al modificar la actividad de los principales mediadores excitadores sobre las neuronas, especialmente dentro del cerebro a nivel de los canales iónicos voltaje dependientes o controlados por neurotransmisores.

Según descubrimientos recientes, la oxcarbazepina y el MHD podrían ejercer su actividad anticonvulsivante por bloqueo de los canales sodio voltaje dependientes en el cerebro. En las concentraciones terapéuticas las dos sustancias permiten las descargas paroxísticas repetitivas de alta frecuencia debido a potenciales de acción sodio-dependientes, en cultivos celulares de neuronas de ratones.

Este efecto puede contribuir a limitar la extensión de la actividad epileptógena a partir de un mismo foco.

Por otra parte, un estudio in vitro sobre corte de hipocampo de ratas, sugirió que la actividad antiepiléptica del racémico del MHD como de sus dos enantiómeros es igualmente mediada por los canales potásicos.

#### Farmacocinética:

**Absorción:** La oxcarbazepina es absorbida rápidamente en no menos del 95% dentro del tracto gastrointestinal.

El medicamento sufre un proceso reductivo rápido y casi completo formando el metabolito farmacológicamente activo que es un derivado monohidroxiado (MHD).

La disponibilidad sistémica del MHD es aumentada de manera significativa cuando la oxcarbazepina es administrada con los alimentos.

**Distribución:** La combinación del metabolito activo (MHD) con las proteínas séricas corresponde a una porción de un 40% y se ligan principalmente a la albúmina.

La reducción metabólica de la oxcarbazepina es muy rápida, por lo tanto su concentración plasmática es despreciable, siendo su metabolito MHD el que predomina en el plasma.

Después de administrar dosis orales únicas de 150 a 600 mg de oxcarbazepina las superficies medias bajo la curva de concentración para el MHD presentan una correlación lineal con la dosis. Las máximas concentraciones plasmáticas medias después de varias dosis de 300 a 600 mg son de 13 y 23,6 µmol/litro, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas máximas aparecen dentro de las cuatro horas.

**Metabolismo:** En el caso del hombre, la oxcarbazepina es metabolizada dentro de proporciones muy importantes, menos del 1% de la dosis es excretada bajo forma no modificada por la orina.

La oxcarbazepina es reducida rápidamente en un derivado farmacológicamente activo, el MHD, que es su principal metabolito. Otros metabolitos menos importantes son conjugados directos como glucuronidos y sulfatos.

**Eliminación:** La vida media de eliminación plasmática del MHD en el caso del hombre es un promedio de 9 horas después de las tomas orales únicas de oxcarbazepina. El clearance plasmático promedio total es de 3,6 l/horas.

Después de la administración oral repetida de oxcarbazepina la farmacocinética del medicamento no modificado y de su metabolito activo no varía, lo que indica la ausencia de autoinducción y de acumulación.

La excreción de la oxcarbazepina es completa en el plazo de 10 días. Más del 95% de las dosis son encontradas en la orina principalmente bajo forma de metabolitos. Las formas libres y conjugadas del MHD representan alrededor del 60% de los compuestos excretados por vía renal y los metabolitos conjugados menos importantes alrededor de 5 a 15% cada uno.

**Cinética en las situaciones clínicas particulares:** En el caso de pacientes epilépticos dosis diarias de 600 a 1800 mg de oxcarbazepina, permiten obtener

unas concentraciones al estado de equilibrio para el MHD que van de 8,3 a 107,3 µmol/l.

Ciertos pacientes han tenido necesidad de una dosis más elevada, la concentración máxima en el estado de equilibrio ha sido de 177 µmol/l.

Después de la administración de 300 a 2700 mg/día, se ha constatado una correlación lineal entre esas dosis y las concentraciones plasmáticas del MHD cuando la oxcarbazepina ha sido dada en monoterapia. No existe relación evidente entre los datos plasmáticos y la eficacia terapéutica del medicamento.

**Gerontes:** Las concentraciones plasmáticas máximas y las superficies bajo las curvas de concentración del MHD son netamente más elevadas que en el caso de sujetos más jóvenes, dando un aumento de la frecuencia de los efectos indeseables. Este fenómeno podría ser debido a una disminución moderada de la función renal. No es necesario recomendar una posología particular ya que las dosis terapéuticas deben ser individualizadas.

La cinética de la oxcarbazepina y del MHD no está todavía estudiada para los pacientes con disfunción hepática.

Una alteración discreta de la función renal tiene poca influencia sobre el perfil plasmático del MHD y de la oxcarbazepina.

Una insuficiencia renal severa con clearance de la creatinina menor o igual a 30 ml/min, es acompañada de un aumento significativo de las concentraciones plasmáticas de MHD conjugado, que pueden producir tasas más elevadas de MHD libre. Es por eso que las dosis de oxcarbazepina deben ser reducidas alrededor de la mitad.

### Posología:

La oxcarbazepina puede ser utilizada en monoterapia o asociada a otros antiepilépticos. Sea en monoterapia o politerapia el tratamiento con oxcarbazepina deberá comenzar en forma gradual y la posología será adaptada a las necesidades particulares de cada paciente. La dosis deberá ser disminuida a la mitad para los pacientes que sufren de insuficiencia renal grave.

**Adultos:** Monoterapia: La dosis inicial será de 300 mg al día.

La posología que permite obtener un efecto terapéutico satisfactorio es de 600 a 1200 mg/día.

La mayor parte de los pacientes reaccionan con 900 mg/día.

Politerapia: En pacientes con epilepsia grave y casos refractarios al tratamiento, la dosis inicial será de 300 mg una vez al día, que se podrá aumentar gradualmente hasta obtener un efecto terapéutico óptimo.

La dosis de mantenimiento es de 900 a 3000 mg diarios.

**Niños:** Hasta el momento no se dispone de una experiencia suficiente en niños.

Es por eso que el medicamento no debe ser usado en pediatría.

**Gerontes:** Debido a que se observaron aumentos de los efectos indeseables en este grupo de pacientes a las dosis usuales administradas a los adultos, se suponen están relacionados con la disminución de la función renal, la dosis administrada deberá estar de acuerdo con las condiciones clínicas observadas por el médico en cada paciente.

### Insuficiencia renal:

En caso de insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min.) se deberá reducir la dosis a la mitad.

### Insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios cinéticos en este grupo de pacientes. El médico tratante deberá titular la dosis con precaución.

### Modo de administración:

En el caso de ciertos pacientes se recomienda una posología de 2 tomas diarias, pero en general se recomienda un régimen de 3 tomas por día.

Los comprimidos se deben administrar con líquidos durante o después de las comidas.

### Contraindicaciones:

- Antecedentes de hipersensibilidad a la droga.
- Bloqueo aurículoventricular.

### Precauciones:

El tratamiento deberá realizarse bajo cuidadosa supervisión médica.

Es posible que durante el tratamiento con este medicamento descienda la natremia, es por eso que se recomienda su determinación antes de instituir el tratamiento y durante el mismo a intervalos regulares.

Se deberá vigilar con suma precaución a los pacientes con hiponatremia y a los que son tratados con diuréticos.

Si se observan en el curso del tratamiento valores bajos o disminuidos de leucocitos y plaquetas convendrá someter al paciente a un control hematológico y clínico. Es necesario interrumpir la medicación con oxcarbazepina ante las primeras manifestaciones de una aplasia medular significativa.

En el caso de síntomas evocativos de reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson por ejemplo) es necesario interrumpir el tratamiento con oxcarbazepina.

Los pacientes deberán conocer los signos precoces de intoxicación, por ejemplo: fiebre, erupciones cutáneas, lesiones bucales, equimosis, púrpura.

Ellos deberán saber que tales manifestaciones necesitan una consulta médica inmediata.

Los pacientes con disfunción renal, hepática o cardíaca tanto como los gerontes deben ser vigilados atentamente ya que en estos pacientes se incrementan los riesgos de efectos indeseables.

La oxcarbazepina tiene un potencial de inducción enzimático más débil que la carbamacepina.

Si dentro de una politerapia, la carbamacepina u otro antiepiléptico que tenga propiedad de inducción enzimática, son reemplazados por la oxcarbazepina, las concentraciones séricas del antiepiléptico asociado deberán ser vigiladas a fin de evitar una eventual

toxicidad. Será necesario reducir la dosificación de la comedición antiepiléptica y evitar interrumpir súbitamente el tratamiento con oxcarbazepina.

La posología deberá ser disminuida en forma gradual para limitar en lo posible el riesgo de desencadenar, exacerbar o instalar un estado del mal epiléptico.

Si la oxcarbazepina debe ser suprimida rápidamente a causa de efectos indeseables graves, el pasaje a otro antiepiléptico se hará bajo la cobertura de un medicamento adecuado (por ejemplo diazepam IV o por vía rectal o fentoina IV) bajo vigilancia médica severa.

Cuando los pacientes alérgicos a la carbamacepina deban cambiar por oxcarbazepina la administración de esta última se deberá realizar con precaución ya que se han registrado alergias cruzadas en ciertos pacientes. Esto es probablemente debido a la similitud estructural de los dos compuestos.

En razón de un eventual acentuamiento del efecto sedante los pacientes tratados con oxcarbazepina no deben beber alcohol.

### Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinarias:

Los reflejos con la oxcarbazepina pueden ser disminuidos por los vértigos y el efecto sedante. Es por eso que los pacientes deberán ser prudentes en la conducción de automóviles y en el manejo de maquinarias.

### Embarazo y lactancia:

Categoría D. Se ha establecido claramente la posibilidad de un riesgo fetal.

Las mujeres embarazadas que sufren de epilepsia deberán ser tratadas con un cuidado particular.

Si se detecta un embarazo durante el tratamiento con oxcarbazepina o si se encara el comienzo de un tratamiento en una mujer embarazada, convendrá estudiar cuidadosamente su empleo en relación a los riesgos eventuales, sobre todo dentro de los primeros tres meses de embarazo.

La oxcarbazepina y su metabolito activo atraviesan la barrera placentaria. Las concentraciones plasmáticas de MHD en el caso del recién nacido y la madre fueron similares en un caso.

Si el tratamiento es absolutamente necesario y si no existe otra solución más segura se deberá administrar en dosis mínimas.

Se pueden producir carencias de ácido fólico durante el embarazo. Ciertos informes hacen mención de un agravamiento de esta carencia por los antiepilépticos. Es posible que tal carencia contribuya a acrecentar la incidencia de malformaciones observadas en los niños recién nacidos de pacientes tratadas con antiepilépticos.

Se recomienda administrar un suplemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Se debe tratar la carencia de vitamina B.

De una manera general es muy importante pesar los riesgos y las ventajas de un tratamiento medicamentoso durante la lactancia.

La oxcarbazepina y su metabolito pasan a la leche materna. Para estas dos moléculas se ha encontrado una relación de 0,5 (concentración en la leche materna/concentración plasmática).

No se dispone de una experiencia que permita evaluar la seguridad de oxcarbazepina durante la lactancia. No está excluido que se produzcan efectos indeseables en los lactantes.

Es por eso que se recomienda interrumpir el amamantamiento.

### Advertencias:

Al igual que con otros antiepilépticos, se deberá evitar una interrupción abrupta del tratamiento con este medicamento. La dosificación se deberá disminuir en forma gradual para reducir el riesgo de precipitar una crisis epiléptica (exacerbación de la crisis o estado de mal epiléptico).

Debido a la similitud química entre oxcarbazepina y carbamacepina, la oxcarbazepina se deberá emplear con suma precaución en pacientes que presenten trastornos de la conducción cardíaca.

Debido a la similitud estructural entre oxcarbazepina y los antidepresivos tricíclicos, no se deberá administrar este medicamento en forma conjunta con inhibidores de monoamino oxidasa.

### Reacciones adversas:

Dentro de la fase de búsqueda de la dosis óptima, los efectos indeseables más corrientemente informados están relacionados al sistema nervioso central: astenia, vértigo, cefaleas, somnolencia.

#### **Sistema nervioso central y periférico:**

*Frecuentemente:* Astenia.

*Ocasionalmente:* Aturdimiento/vértigo, somnolencia, cefaleas, ataxia, temblores, trastornos de memoria y concentración, trastornos de sueño, trastornos visuales, parestesias.

*Raramente:* Inestabilidad psíquica, zumbido de oídos, depresión, ansiedad.

#### **Tracto gastrointestinal:**

*Ocasionalmente:* Trastornos gastrointestinales por ejemplo vómitos, náuseas, diarreas.

#### **Reacciones de hipersensibilidad:**

*Ocasionalmente:* Erupción cutánea

*Casos aislados:* Graves reacciones alérgicas, comprendiendo el síndrome de Stevens-Johnson.

#### **Reacciones hematológicas:**

*Ocasionalmente:* Leucopenia (fluctuante y pasajera)

*Raramente:* Trombopenia, pancitopenia.

#### **Hígado:**

*Raramente:* Aumento de las enzimas hepáticas, especialmente transaminasas, y fosfatasa alcalina.

#### **Sistema cardiovascular:**

*Raramente:* Hipotensión.

#### **Otros:**

*Ocasionalmente:* Aumento de peso, edema, hiponatremia, descenso de la libido, menstruación irregular.

Se ha observado una reducción de la osmolaridad plasmática con un efecto