



# **NEUROTEM**

## MONOGRAFÍA DE PRODUCTO



**TEMISLOSTALO**

*Excelencia farmacéutica*

# ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN .....	2
2. DATOS CLÍNICOS .....	2
2.1 <i>Indicaciones terapéuticas</i> .....	2
2.2 <i>Posología y forma de administración</i> .....	2
2.3 <i>Contraindicaciones</i> .....	3
2.4 <i>Advertencias y precauciones especiales de empleo</i> .....	3
2.5 <i>Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción</i> .....	6
2.6 <i>Fertilidad, embarazo y lactancia</i> .....	9
2.7 <i>Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas</i> .....	10
2.8 <i>Reacciones adversas</i> .....	11
2.9 <i>Sobredosis</i> .....	13
3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS .....	13
3.1 <i>Propiedades farmacodinámicas</i> .....	13
3.2 <i>Propiedades farmacocinéticas</i> .....	15
3.3 <i>Datos preclínicos sobre seguridad</i> .....	17
4. DATOS FARMACÉUTICOS.....	18
4.1 <i>Lista de excipientes</i> .....	18
4.2 <i>Precauciones especiales de conservación</i> .....	18
4.3 <i>Naturaleza y contenido del envase</i> .....	18
4.4 <i>Precauciones especiales de eliminación</i> .....	18
ANEXO.....	19



## 1. PRESENTACIÓN

NEUROTEM® se encuentra en dos presentaciones:

- 400 mg de acetato de eslicarbazepina, comprimido redondo, biconvexo, de 12 mm de diámetro, ranurado en una cara y grabado TL en la otra, de color blanco. Peso 550 mg.
- 800 mg de acetato de eslicarbazepina, comprimido oblongo, biconvexo, de 18.8 x 9.8 mm, ranurado y grabado TL en una cara y liso en la otra, de color blanco. Peso 1100 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 4.1.

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas

NEUROTEM® está indicado como terapia de reciente diagnóstico (monoterapia) en pacientes adultos con epilepsia focal. Además, está indicado como terapia adyuvante en las crisis de inicio focal, con generalización secundaria o sin ella, en pacientes mayores de 16 años (Europa y EE.UU.) y niños mayores de 6 años (Europa).

### 2.2 Posología y forma de administración

#### Posología

**Adultos.** La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se aumenta a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento, de acuerdo con la tolerancia individual. En función de la respuesta, la dosis puede incrementarse a 1200 mg una vez al día (ver sección 3.1). En los estudios de monoterapia ha sido utilizado en dosis de hasta 1600 mg/día.

- Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada.
- Insuficiencia renal. El tratamiento con NEUROTEM® en los pacientes adultos o niños mayores de 6 años con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución y la dosis se ajusta según los valores de la depuración de creatinina (DCR) de la siguiente manera:
  - DCR > 60 ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
  - DCR 30 a 60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
  - DCR < 30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.
- Insuficiencia hepática. No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver las secciones 2.4 y 3.2); en consecuencia, no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

**Población pediátrica.** Niños mayores de 6 años. La dosis inicial recomendada es 10 mg/kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/kg/día a intervalos de una o dos semanas hasta 30 mg/kg/día, de acuerdo con la respuesta individual. La dosis máxima es 1200 mg una vez al día (ver sección 3.1).

Niños con un peso corporal  $\geq 60$  kg. Los niños con un peso corporal de 60 kg o más reciben la misma dosis que los adultos.

No se han establecido todavía la seguridad y la eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos. Los datos actualmente disponibles se detallan en las secciones 2.8, 3.1 y 3.2, pero no se puede realizar una recomendación posológica.

### Forma de administración

*Vía oral.* NEUROTEM® puede administrarse con alimentos o sin ellos.

### 2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de la carboxamida (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

### 2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Ideación suicida

Se han informado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de estudios aleatorizados y controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también demostró un incremento leve del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y considerarse el tratamiento pertinente. Se aconseja a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

**Tabla 1.** Riesgo de pensamientos o conductas suicidas por indicación de fármacos antiepilépticos en el análisis agrupado.

Indicación	Placebo Pacientes con eventos por 1000 sujetos	Pacientes con drogas con eventos por 1000 sujetos	Riesgo relativo: incidencia de eventos en pacientes con drogas/incidencia en pacientes con placebo	Diferencias de riesgo: pacientes con drogas adicionales con eventos por 1000 individuos
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiátrico	5.7	8.5	1.5	2.9
Otro	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

### Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC), tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales. Los estudios realizados en los EE.UU. mostraron que estos eventos adversos relacionados con el SNC eran comunes y se informaron en un 26% a 38% de los pacientes frente al 12% del grupo placebo. Los eventos se vincularon con la dosis utilizada. Las reacciones adversas fueron más comunes en los pacientes tratados con carbamazepina (37%) frente a los que no recibían este fármaco (19%).

También en los ensayos estadounidenses se observó somnolencia y fatiga con el uso de eslicarbazepina, ambos dependientes de la dosis.

Otra de las reacciones adversas referida con más frecuencia en los pacientes del grupo de tratamiento activo, en comparación con placebo, fue la disfunción cognitiva, como alteraciones de la memoria o la atención, amnesia, confusión, desorientación, alteraciones en el lenguaje, entre otras; fueron también dependientes de la dosis.

### **Reacciones cutáneas**

En el 1.1% del total de la población tratada con NEUROTEM® en estudios de adicción, controlados con placebo, en los pacientes epilépticos se produjeron erupciones como reacción adversa. Si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Se informaron reacciones adversas graves, tales como el síndrome de Steven-Johnson (SSJ), con el uso de eslicarbazepina. No se identificó riesgo alguno para la aparición de este tipo de reacciones.

### **Alelo HLA-B\*1502 en los grupos étnicos chinos han y thai y otras poblaciones asiáticas**

Se ha demostrado que el alelo HLA-B\*1502, en individuos de origen thai y del grupo étnico chino han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de presentar reacciones cutáneas graves, como el SSJ, durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B\*1502 puedan presentar riesgo de tener SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B\*1502 en poblaciones thai y del grupo étnico chino han se aproxima al 10%. Siempre que sea posible, se debe estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B\*1502, solo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en los casos en los que los beneficios superen a los riesgos potenciales.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se considerará realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B\*1502.

### **Alelo HLA-A\*3101 en las poblaciones con ascendentes europeos y japoneses**

Existen datos que sugieren una asociación entre el HLA-A\*3101 y mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas, incluidos SSJ, necrólisis epidérmica tóxica (NET), erupción con eosinofilia (DRESS [*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*]) u otras menos graves, como pustulosis exantemática aguda generalizada y erupción maculopapular, en personas con ascendencia europea y en individuos japoneses.

La frecuencia del alelo HLA-A\*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas y tiene una prevalencia del 2% al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A\*3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (principalmente las de menor gravedad), del 5.0% en la población general al 26.0% entre las personas de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5.0% al 3.8%.

No existen datos suficientes para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A\*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A\*3101 se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados en los casos en los que los beneficios superen a los riesgos potenciales.

### **Hiponatremia**

Se informó hiponatremia como reacción adversa en el 1.2% de los pacientes tratados con NEUROTEM® en los estudios europeos.

Un alto porcentaje de pacientes asignados al tratamiento activo (5.1%) en los estudios estadounidenses, contra 0.7% del grupo placebo, mostró una reducción de 10 mEq/l de los niveles plasmáticos de sodio. Estos efectos dependieron de la dosis y comenzaron a aparecer, en algunos casos, a los tres días o dentro de las ocho semanas del inicio del tratamiento.

En la mayoría de los pacientes, la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos, como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoca hiponatremia, o en aquellos tratados de forma concomitante con fármacos que, por sí mismos, podrían provocar hiponatremia (por ejemplo, diuréticos, desmopresina, carbamazepina), se controlan los niveles de sodio sérico antes el tratamiento con acetato de eslicarbazepina y después de éste. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. También, se monitorizarán los niveles de sodio durante las pruebas de laboratorio de rutina. Si se presenta hiponatremia clínicamente grave, se interrumpe la administración de acetato de eslicarbazepina.

En los estudios estadounidenses, la hiponatremia fue grave (niveles de sodio menores de 125 mEq/l) en el 1% de los pacientes tratados con 800 mg/día y en el 1.5% de los sujetos que recibieron 1200 mg/día. La hiponatremia también se observó en los estudios de monoterapia.

### **Intervalo PR**

Se verificaron prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina.

Se tomarán las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones clínicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca) o si reciben de manera concomitante medicamentos que están asociados con la prolongación del intervalo PR.

### **Insuficiencia renal**

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal y la dosis se ajusta según los valores de la depuración de creatinina (ver sección 2.2). No se recomienda el uso en pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min debido a la escasez de datos.

### **Insuficiencia hepática**

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y que se carece de datos clínicos en aquellos con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en la insuficiencia hepática leve a moderada y no se recomienda su empleo en la insuficiencia hepática grave.

### **Alteraciones tiroideas**

Se ha observado la disminución de las concentraciones séricas de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, no asociadas con otros tests de disfunción tiroidea.

### **Otras advertencias y precauciones**

En caso de interrumpirse el tratamiento con NEUROTEM® se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

No hay experiencia con respecto a la suspensión del uso concomitante de medicamentos antiepilépticos durante el tratamiento con NEUROTEM® (es decir, cambio a monoterapia).

### **2.5 Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado solo en pacientes adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina de manera principal por glucuronidación. *In vitro*, la eslicarbazepina es un inductor débil del sistema enzimático CYP3A4 y de la UDP-glucuroniltransferasa. *In vivo*, la eslicarbazepina mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los fármacos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando estos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina. *In vivo*, la eslicarbazepina también puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de las drogas que se eliminan especialmente por conjugación mediante la UDP-glucuroniltransferasa. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con NEUROTEM® o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice NEUROTEM® justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con NEUROTEM®. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitorias con respecto a CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar de manera conjunta dosis altas de acetato de eslicarbazepina con fármacos que son metabolizados principalmente por CYP2C19 (por ejemplo, fenitoína).

### **Interacciones con otros fármacos antiepilépticos**

**Carbamazepina.** En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observaron cambios en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, alteración de la coordinación y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

**Fenitoína.** En sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína produjo una disminución promedio del 31% al 33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y un aumento promedio del 31% al 35% en la exposición a

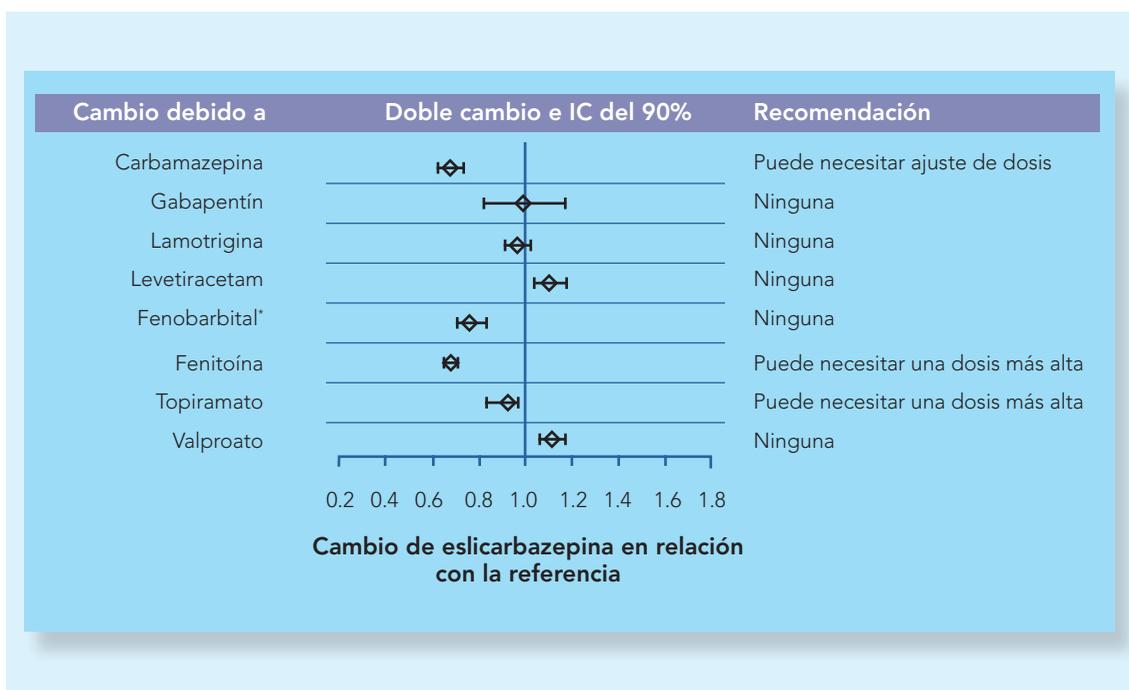
la fenitoína, muy posiblemente provocado por una inhibición de CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y disminuirse la de fenitoína.

**Lamotrigina.** La glucuronidación es la vía metabólica principal tanto para la eslicarbazepina como para la lamotrigina y, en consecuencia, podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos, que empleó una dosis de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter leve (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina; por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

**Topiramato.** En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró cambios significativos en la exposición a la eslicarbazepina, pero sí una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del fármaco. No se requiere ajuste de la dosis.

**Valproato y levetiracetam.** Un análisis farmacocinético de estudios en fase III, con pacientes epilépticos adultos, indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no se verificó en ensayos convencionales de interacción.

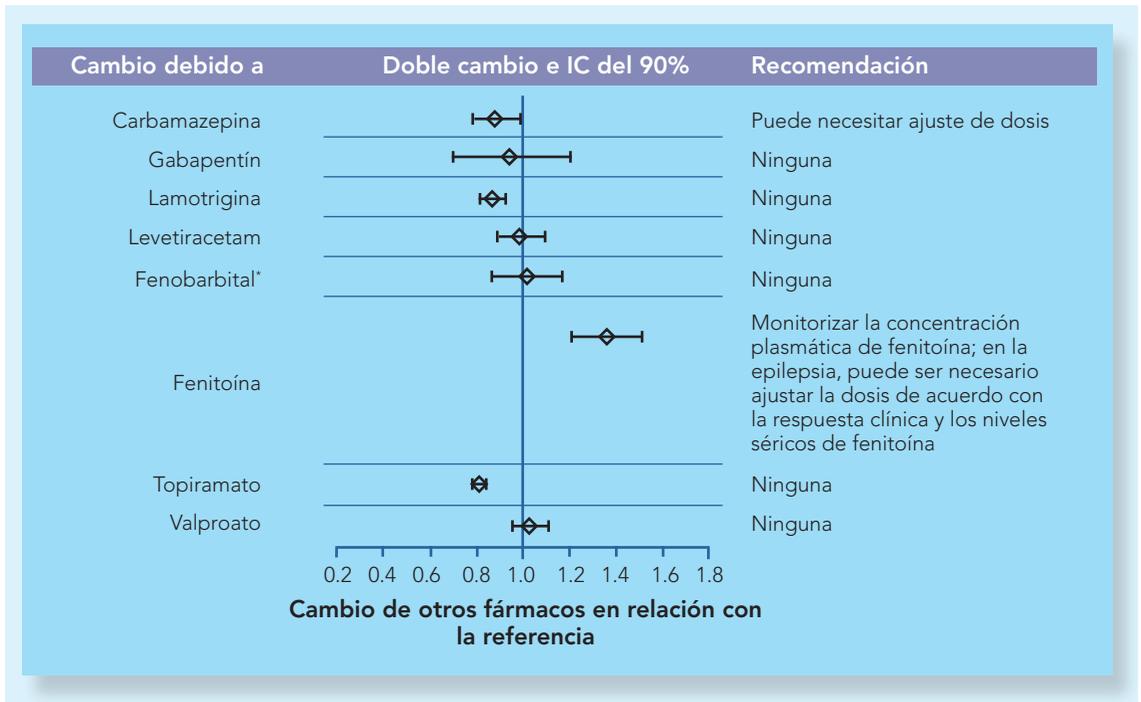
**Oxcarbazepina.** No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.



**Figura 1.** Impacto potencial de otras drogas antiepilépticas en el área bajo la curva de eslicarbazepina.

IC: intervalo de confianza.

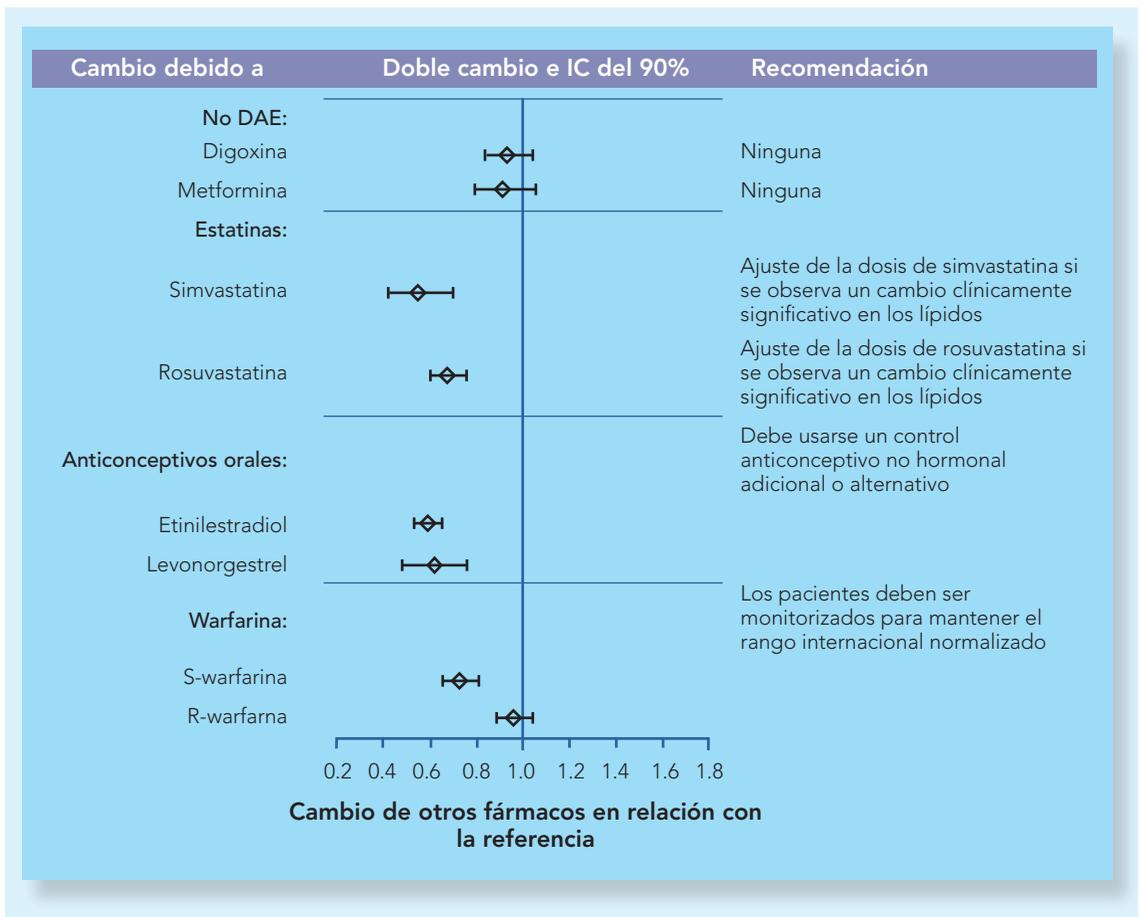
\* Potencial interacción farmacodinámica.



**Figura 2a.** Impacto potencial de NEUROTEM® en el área bajo la curva de las drogas antiepilépticas.

\* Potencial interacción farmacodinámica.

IC: intervalo de confianza.



**Figura 2b.** Impacto potencial de NEUROTEM® en el área bajo la curva de las drogas no antiepilépticas.

DAE: drogas antiepilépticas.

## Otros fármacos

**Anticonceptivos orales.** La administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día en mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada probablemente por una inducción de CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con NEUROTEM® y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento (ver sección 2.6).

**Simvastatina.** Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administró juntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción de CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice en forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

**Rosuvastatina.** Se verificó una reducción media del 36% al 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró rosuvastatina con acetato de eslicarbazepina en dosis de 1200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción aún se desconoce, pero parece deberse a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina, sola o en combinación, con la inducción de su metabolización. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (por ejemplo, niveles de colesterol).

**Warfarina.** La administración conjunta de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con warfarina mostró una disminución pequeña (23%), pero estadísticamente significativa, en la exposición a S-warfarina. No se observaron efectos sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, debe prestarse atención especial a la monitorización del rango internacional normalizado durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y acetato de eslicarbazepina.

**Digoxina.** Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el primero no ejerce ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

**Inhibidores de la monoaminoxidasa.** De acuerdo con la relación estructural del acetato de eslicarbazepina y los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el primero y los inhibidores de la monoaminoxidasa.

## 2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

### Riesgos relacionados con la epilepsia y los fármacos antiepilépticos en general

Se ha demostrado que, en la descendencia de mujeres con epilepsia, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice aproximado del 3% en la población general. Las malformaciones informadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con múltiples drogas antiepilépticas puede estar asociado con mayor riesgo de malformaciones congénitas,

en comparación con la monoterapia; por lo tanto, es importante utilizar monoterapia siempre que sea posible. Las mujeres con probabilidades de lograr un embarazo o en edad fértil deben recibir asesoramiento especializado. Cuando una mujer planea quedar embarazada tiene que revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico. No se suspende la terapia antiepiléptica de forma súbita, ya que puede provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves, tanto para la madre como para el niño.

### **Mujeres en edad fértil/anticoncepción**

El acetato de eslicarbazepina interacciona en forma negativa con los anticonceptivos orales; por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste.

### **Embarazo**

**Categoría C para embarazo.** No existen datos sobre la utilización de acetato de eslicarbazepina en embarazadas. Los estudios en animales mostraron toxicidad en la reproducción (ver Fertilidad). Si las mujeres que reciben acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean lograr el embarazo, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de NEUROTEM®. Se administran las dosis mínimas eficaces y, siempre que sea posible, se prefiere la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad del aumento del riesgo de malformaciones y dar la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

### **Vigilancia y prevención**

Los fármacos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una causa posible que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes del embarazo y durante éste. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico, incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

**Neonatos.** Se informaron trastornos hemorrágicos provocados por los fármacos antiepilépticos en neonatos. Como medida preventiva se administra vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo y al neonato.

**Lactancia.** Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina o sus metabolitos se excretan en la leche materna, pero los estudios en animales sí mostraron la excreción de eslicarbazepina en ésta. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, la lactancia se suspende durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La decisión de discontinuar o no la droga o la lactancia debe discutirse en detalle.

**Fertilidad.** No hay datos sobre los efectos del acetato de eslicarbazepina en la fertilidad en los seres humanos. Los estudios en animales demostraron la alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina (ver sección 3.3).

## **2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de NEUROTEM® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es leve a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareos, somnolencia o trastornos visuales,

particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas o mentales, necesarias para utilizar máquinas o conducir, pueden verse afectadas y que no se aconseja hacerlo hasta que se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está modificada.

## 2.8 Reacciones adversas

Teniendo en cuenta que los ensayos clínicos son conducidos bajo estrictas normas de control, la aparición de eventos adversos en la práctica clínica podría no verse reflejada.

### Resumen del perfil de seguridad

En estudios controlados con placebo en los que participaron 1842 pacientes adultos y 427 niños con convulsiones de inicio parcial (1520 sujetos tratados con acetato de eslicarbazepina y 749 que recibieron placebo), el 48.9% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 26% de los individuos que recibieron placebo presentaron reacciones adversas. Por lo general, éstas fueron de intensidad leve a moderada y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos identificados de NEUROTEM® son principalmente reacciones adversas de clase, dependientes de la dosis. Las reacciones adversas más comunes, informadas en los ensayos clínicos con pacientes epilépticos adultos, tanto en el grupo de acetato de eslicarbazepina como en el grupo placebo, fueron mareos, somnolencia, cefaleas y náuseas. Menos del 3% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento informó la mayoría de las reacciones adversas.

### Clasificación de las reacciones adversas

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (ver Anexo).

### Descripción

**Trastornos oculares y del sistema nervioso.** En estudios controlados con placebo en pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina se observaron las reacciones adversas siguientes: diplopía (11.4% de los sujetos tratados con carbamazepina en forma concomitante, 2.4% de los pacientes que no recibieron carbamazepina de manera concomitante), alteración de la coordinación (6.7% y 2.7%, respectivamente) y mareos (30.0% y 11.5%, en ese orden) (ver sección 2.5).

**Intervalo PR.** El uso de acetato de eslicarbazepina se asocia con el aumento del intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación de este intervalo (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

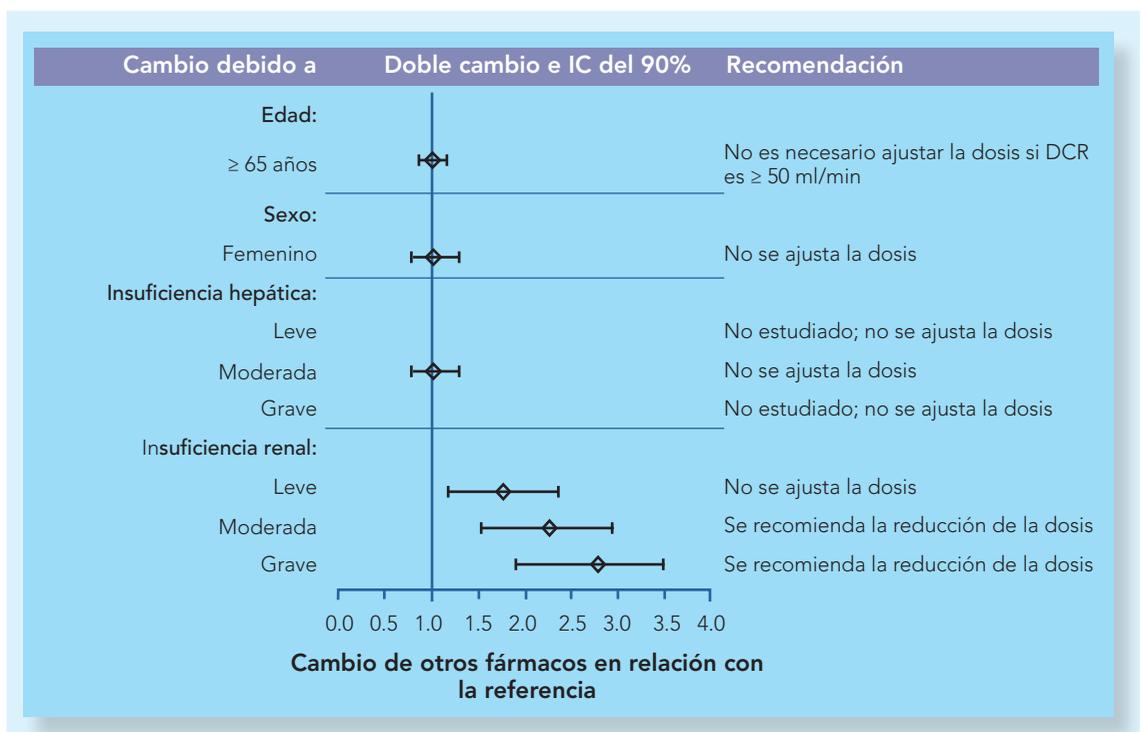
**Reacciones adversas de clase.** No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, reacciones cutáneas graves (por ejemplo, SSJ), lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se informaron con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su aparición tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Ha habido información sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con fármacos antiepilépticos relacionados estructuralmente, como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

**Población pediátrica.** En estudios controlados con placebo, realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años, con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 que recibieron placebo), el 35.7% de los individuos tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los sujetos que recibieron placebo experimentaron reacciones adversas. Las más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (5.0%), somnolencia (8.0%) y vómitos (4.6%).

En general, el perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es similar en todos los grupos de edad. En el grupo de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes, observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina, fueron diplopía (9.5%), somnolencia (7.4%), mareos (6.3%), convulsiones (6.3%) y náuseas (3.2%); en el grupo de 12 a 18 años, somnolencia (7.4%), vómitos (4.2%), diplopía (3.2%) y fatiga (3.2%). No se ha establecido todavía la seguridad de NEUROTEM® en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad del acetato de eslicarbazepina en general fue similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuencia del 1.3%) y el dolor abdominal (frecuencia del 2.1%), que fueron más habituales en niños que en adultos. Los mareos, la somnolencia, el vértigo, la astenia, los trastornos en la marcha, los temblores, la ataxia, la alteración del equilibrio, la visión borrosa, la diarrea y la erupción cutánea fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La hiponatremia solo se informó en la población adulta. La dermatitis alérgica (poco frecuente, del 0.8%) solo se detectó en los grupos pediátricos.



**Figura 3.** Efecto de los factores intrínsecos sobre el área bajo la curva de eslicarbazepina.  
IC: intervalo de confianza; DCR: depuración de creatinina.

En los estudios de monoterapia realizados en los EE.UU., el 13 % de los pacientes discontinuó la medicación. La hiponatremia fue el evento adverso más frecuente en estos casos. Los eventos adversos de la medicación fueron similares a los hallados en los estudios con terapia adyuvante.

En los trabajos de tratamiento adyuvante, los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de los fármacos utilizados fueron los mareos, las náuseas, los vómitos, la ataxia, la diplopía, la somnolencia, las cefaleas, la visión borrosa, el vértigo, la astenia, la fatiga, las erupciones, la disartria y los temblores.

## 2.9 Sobredosis

Se han observado síntomas del SNC, como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia, con sobredosis accidentales de acetato de eslicarbazepina. No existe antídoto específico alguno conocido. Se administra el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden depurarse en forma efectiva mediante hemodiálisis (ver sección 3.2).

## 3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, derivados de la carboxamida, código ATC: N03AF04.

#### Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos precisos de acción del acetato de eslicarbazepina. No obstante, los estudios electrofisiológicos *in vitro* indican que tanto este fármaco como sus metabolitos estabilizan el estado inactivado de los canales de sodio activados por voltaje, lo que les impide que vuelvan al estado activado y, de tal manera, posibiliten la descarga neuronal repetitiva.

#### Efecto farmacodinámico

El acetato de eslicarbazepina y sus metabolitos activos impidieron la aparición de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsiva en seres humanos. En éstos, la actividad farmacológica del acetato de eslicarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo eslicarbazepina.

#### Eficacia clínica y seguridad

**Población adulta.** Se ha demostrado la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina en cuatro estudios en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, en 1703 pacientes adultos con epilepsia parcial refractaria al tratamiento con uno a tres fármacos antiepilépticos administrados en forma concomitante. En estos ensayos no se permitió la administración de oxcarbazepina ni felbamato como fármacos concomitantes. El acetato de eslicarbazepina se probó en dosis de 400 mg (solo en los estudios 301 y 302), 800 mg y 1200 mg, una vez al día. Las dosis de acetato de eslicarbazepina de 800 mg una vez al día y 1200 mg una vez al día fueron significativamente más eficaces que el placebo para reducir la frecuencia de las convulsiones en un período de mantenimiento de 12 semanas. En los estudios en fase III, de 1581 sujetos analizados, la frecuencia de las convulsiones se redujo un 50% o más

en el 19.3% de los pacientes que recibieron placebo, 20.8% en el grupo de 400 mg de acetato de eslicarbazepina, 30.5% en los sujetos que recibieron 800 mg de la droga y 35.3% en los participantes asignados a 1200 mg al día del fármaco en estudio.

En los EE.UU, en un estudio para la aprobación del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante se confirmó su eficacia y seguridad. El estudio fue en fase III, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo e incluyó a 650 pacientes con epilepsia parcial refractaria al tratamiento, mayores de 16 años, en tratamiento con uno a tres fármacos antiepilépticos concomitantes (aunque, en su mayoría, con hasta dos medicamentos): 426 recibieron el tratamiento activo. Las dosis de tratamiento fueron similares a las de los estudios europeos, de 800 o 1200 mg/día de eslicarbazepina, en una sola toma diaria. Los índices de eficacia mostraron tener significación estadística en el grupo que recibió 1200 mg/día (42.6%;  $p < 0.001$ ), en tanto que no fueron significativos en el grupo de 800 mg/día (30.5%;  $p = 0.07$ ), en comparación con placebo (23.1%).

En dos estudios similares realizados en los EE.UU. se estableció la eficacia de la eslicarbazepina en monoterapia. Los pacientes fueron aleatorizados en una relación 2:1 a recibir eslicarbazepina en dosis de 1600 o 1200 mg/día, en una sola toma diaria. El grupo control fue tomado de ocho ensayos clínicos previos, que utilizaron dosis subterapéuticas de otras drogas antiepilépticas. En estos estudios se incluyeron 365 participantes mayores de 16 años y se evaluó la eficacia del tratamiento mediante la permanencia de los participantes en el estudio, sin cumplir criterios de exclusión como *status epilepticus*, crisis tónico-clónicas generalizadas en pacientes que no las habían tenido en los seis meses previos, incremento al doble de la frecuencia de crisis medido en 28 días, aumento al doble de la frecuencia de crisis en dos días consecutivos durante la fase de tratamiento o empeoramiento de la gravedad de las crisis a criterio del investigador, que requiera algún tipo de intervención.

**Pacientes de edad avanzada.** En un estudio no controlado, con una duración de 26 semanas, efectuado en 72 pacientes de edad avanzada (> 65 años), se evaluaron la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para las convulsiones parciales. Los datos mostraron que, en esta población, la incidencia de reacciones adversas (65.3%) fue similar a la de la población general incluida en los estudios de epilepsia con diseño a doble ciego (66.8%). Las reacciones adversas individuales más frecuentes fueron los mareos (12.5% de los sujetos), la somnolencia (9.7%), la fatiga, las convulsiones y la hiponatremia (8.3 % cada una), la nasofaringitis (6.9%) y las infecciones del tracto respiratorio superior (5.6%). Un total de 50 de los 72 sujetos que iniciaron el estudio completó el período de tratamiento de 26 semanas, lo que correspondió a una tasa de retención del 69.4% (ver sección 2.2 para información sobre el uso en pacientes de edad avanzada).

**Población pediátrica.** En un estudio en fase II con niños de entre 6 y 16 años ( $n = 123$ ) y en un ensayo en fase III con niños de 2 a 18 años ( $n = 304$ ) se evaluaron la eficacia y la seguridad del acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante para las convulsiones parciales. Ambos estudios tuvieron un diseño a doble ciego y controlado con placebo, y etapas de mantenimiento de ocho semanas (estudio 208) y de 12 semanas (estudio 305), respectivamente. La dosis analizada de acetato de eslicarbazepina fue de 20 y 30 mg/kg/día, hasta un máximo de 1200 mg/día. En el estudio 208, la dosis evaluada fue de 30 mg/kg/día y en el estudio 305, de 20 mg/kg/día. Las dosis se ajustaron de acuerdo con la tolerabilidad y la respuesta al tratamiento.

En el estudio en fase II, la evaluación de la eficacia fue un objetivo secundario. La reducción media de los cuadrados mínimos de la frecuencia de las crisis, estandarizada desde el valor basal al período de mantenimiento, fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) con la administración de acetato de eslicarbazepina (-34.8%) en comparación con placebo (-13.8%). Cuarenta y dos pacientes (50.6%) del grupo de acetato de eslicarbazepina, en comparación con 10 sujetos (25.0%) del grupo placebo, respondieron al tratamiento ( $\geq 50\%$  reducción de la frecuencia de las crisis estandarizadas), lo que resultó en una diferencia significativa ( $p = 0.009$ ).

En el estudio en fase III, la reducción media de los cuadrados mínimos de la frecuencia estandarizada de las crisis con acetato de eslicarbazepina (-18.1% respecto del valor basal) fue diferente a placebo (-8.6% respecto del valor basal), pero no estadísticamente significativa ( $p = 0.2490$ ). Cuarenta y un pacientes (30.6%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina, en comparación con 40 sujetos (31.0%) del grupo placebo, respondieron al tratamiento ( $\geq 50\%$  reducción de la frecuencia estandarizada de las crisis), lo que resultó en una diferencia no significativa ( $p = 0.9017$ ). Se llevó a cabo un análisis *post hoc* de subgrupos del estudio en fase III, por grupos de edad y en mayores de 6 años, además de las dosis utilizadas. En niños mayores de 6 años, 36 pacientes (35.0%) en el grupo de acetato de eslicarbazepina, en comparación con 29 sujetos (30.2%) del grupo placebo, respondieron al tratamiento ( $p = 0.4759$ ). La reducción media de los cuadrados mínimos de la frecuencia estandarizada de las crisis fue mayor en el grupo de acetato de eslicarbazepina en comparación con el placebo (-24.4% frente -10.5%); sin embargo, la diferencia del 13.9% no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.1040$ ). En el 39% de los pacientes del estudio 305, la dosis se ajustó hasta la máxima permitida (30 mg/kg/día). En este grupo, cuando se excluyeron los pacientes de 6 años o menos, 14 (48.3%) y 11 (30.6%) de los sujetos del grupo de acetato de eslicarbazepina y del grupo placebo, respectivamente, respondieron al tratamiento ( $p = 0.1514$ ). Aunque la robustez de este análisis *post hoc* de subgrupos es limitada, los datos sugieren un aumento del efecto dependiente de la edad y la dosis.

La *European Medicines Agency* ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con NEUROTEM® en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la epilepsia con convulsiones de inicio parcial (ver sección 2.2 para su uso en la población pediátrica)

## 3.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

El acetato de eslicarbazepina es convertido ampliamente en eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación, tras la administración oral. La concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de la eslicarbazepina se alcanza entre una y cuatro horas después de la dosis ( $t_{m\acute{a}x}$ ). Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondió a más del 90% de una dosis de acetato de eslicarbazepina. Los alimentos no afectan la farmacocinética de la eslicarbazepina luego de su administración oral.

### Distribución

La unión de la eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja ( $< 40\%$ ) e independiente de la concentración. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se vio afectada de forma relevante por la presencia de

warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína o tolbutamida. La unión de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de eslicarbazepina.

### **Biotransformación**

El acetato de eslicarbazepina se biotransforma de manera rápida y amplia en su metabolito activo principal, eslicarbazepina, por metabolismo hidrolítico de primer paso hepático. Esto corresponde al 91% de la droga (S-licarbazepina). La R-licarbazepina corresponde al 5% y la oxcarbazepina, al 1%. El 3% restante corresponde a metabolitos inactivos glucuronidados.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los cuatro o cinco días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una vida media efectiva del orden de las 20 a 24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes epilépticos adultos, la vida media aparente de la eslicarbazepina fue de 10 a 20 horas y de 13 a 20 horas, respectivamente. Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico del acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.

El acetato de eslicarbazepina no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.

La eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibitoras respecto de CYP2C19 (como se menciona en la sección 2.5).

En estudios con eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una inducción leve de la glucuronidación mediada por *UGT1A1*.

### **Eliminación**

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal, en forma de fármaco inalterado y conjugado glucurónido. En total, la eslicarbazepina y su glucurónido corresponden a más del 90% de los metabolitos totales excretados en orina, aproximadamente dos tercios en la forma inalterada y un tercio como conjugado glucurónido.

### **Linealidad/no linealidad**

La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400 mg a 1200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.

### **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

El perfil farmacocinético del acetato de eslicarbazepina no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con depuración de creatinina > 60 ml/min (ver sección 2.2).

### **Insuficiencia renal**

Los metabolitos del acetato de eslicarbazepina se eliminan de la circulación sistémica principalmente por excreción renal. Un estudio en pacientes adultos con insuficiencia renal leve a grave mostró que la depuración depende de la función renal. Durante el tratamiento con NEUROTEM® se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes adultos y los niños mayores de 6 años con depuración de creatinina < 60 ml/min (ver sección 2.2).

No se recomienda el uso de acetato de eslicarbazepina en niños de 2 a 6 años. A esta edad, la actividad intrínseca del proceso de eliminación todavía no ha alcanzado la maduración.

La hemodiálisis elimina los metabolitos del acetato de eslicarbazepina del plasma.

### **Insuficiencia hepática**

Se evaluó la farmacocinética y el metabolismo del acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática moderada tras múltiples dosis por vía oral. La insuficiencia hepática moderada no afectó la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver sección 2.2).

No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### **Sexo/etnia**

Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina no se vio afectada por el sexo o el origen étnico.

### **Población pediátrica**

Al igual que ocurre en adultos, el acetato de eslicarbazepina es principalmente convertido a eslicarbazepina. Los niveles plasmáticos de acetato de eslicarbazepina normalmente permanecen por debajo del límite de cuantificación tras la administración oral. La  $C_{m\acute{a}x}$  de la eslicarbazepina se alcanza entre dos y tres horas después de la dosis ( $t_{m\acute{a}x}$ ). Se ha demostrado que el peso corporal tiene un efecto en el volumen de distribución y en la depuración. Además, no se puede excluir, respecto de la depuración del acetato de eslicarbazepina, un papel de la edad independientemente del peso, en particular en el grupo de menor edad (2 a 6 años).

**Niños de 6 años y menores.** La farmacocinética de la población indica que en el subgrupo de niños de 2 a 6 años se requieren dosis de 27.5 y 40 mg/kg/día para alcanzar exposiciones equivalentes a las dosis terapéuticas de 20 y 30 mg/kg/día en niños mayores de 6 años.

**Niños mayores de 6 años.** La farmacocinética de la población indica que se observa una exposición a eslicarbazepina similar entre niños mayores de 6 años con dosis de 20 y 30 mg/kg/día y en adultos con dosis de 800 mg y 1200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, respectivamente (ver sección 2.2).

### **3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las reacciones adversas en estudios en animales se observaron con niveles de exposición apreciablemente inferiores a los niveles clínicos de exposición de la eslicarbazepina (el metabolito principal y farmacológicamente activo del acetato de eslicarbazepina). En consecuencia, no se han establecido los márgenes de seguridad en función de la exposición comparativa.

Se detectó nefrotoxicidad en estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas, pero no así en ensayos en ratones ni perros, de manera coincidente con una exacerbación de nefropatía crónica progresiva espontánea en esta especie.

Se informó hipertrofia hepática centrolobulillar en estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratones y ratas y aumento de la incidencia de tumores hepáticos en el estudio de carcinogénesis en ratones; estos resultados son coherentes con la inducción de enzimas microsomales hepáticas, efecto que no se observó en pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina.

### ***Estudios en animales jóvenes***

En los estudios de dosis repetidas en perros jóvenes, el perfil de toxicidad fue similar al observado en animales adultos. En un estudio de 10 meses se observaron descensos en el contenido mineral del hueso, el área de hueso o la densidad mineral ósea en las vértebras lumbares o el fémur en hembras tratadas con dosis altas, menores que los niveles clínicos de exposición para eslicarbazepina en los niños.

Los estudios de genotoxicidad con acetato de eslicarbazepina no indicaron riesgos especiales para los seres humanos.

Se observó la alteración de la fertilidad en las ratas hembras y la disminución en las implantaciones y los embriones vivos en el estudio de la fertilidad del ratón, lo que indicó efectos sobre la fertilidad femenina; sin embargo, no se evaluaron recuentos de cuerpos lúteos. El acetato de eslicarbazepina no fue teratogénico en ratas ni conejos, pero indujo anomalías esqueléticas en el ratón. Se observaron retrasos en la osificación, menor peso fetal, aumento de anomalías esqueléticas y viscerales con dosis maternas menores que las tóxicas en los estudios de embriotoxicidad en ratones, ratas y conejos. También se verificó un retraso en el desarrollo sexual de la generación F1 en estudios perinatales y posnatales en ratas y ratones.

## **4. DATOS FARMACÉUTICOS**

### ***4.1 Lista de excipientes***

- Povidona.
- Croscarmelosa sódica.
- Estearato de magnesio.
- Lactosa hidratada.
- Dióxido de silicio coloidal.

### ***4.2 Precauciones especiales de conservación***

No requiere condiciones especiales de conservación.

### ***4.3 Naturaleza y contenido del envase***

Blisteres de PVC + PVDC/aluminio, embalados en cajas de cartón de 30 comprimidos.

### ***4.4 Precauciones especiales de eliminación***

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

## ANEXO

Reacciones adversas asociadas con el tratamiento con NEUROTEM® en terapia adyuvante en los estudios clínicos y posteriores a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunitario			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, estado confusional, cambios en el estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor	
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, somnolencia	Cefaleas, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Alteración en la coordinación, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnias, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartría, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopía, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión periférica (incluidas crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	

Cont.

Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en los miembros	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	
Exploraciones complementarias			Disminución o aumento de la presión arterial, pérdida de peso, disminución de los niveles de sodio en sangre, reducción de los niveles de cloruro en sangre, aumento de la osteocalcina, disminución de hematocrito, reducción de los niveles de hemoglobina, elevación de los niveles de transaminasas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad farmacológica, caídas, quemadura térmica	