República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3249-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 9 de Abril de 2019

Referencia: 1-0047-0000-006943-18-3

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-006943-18-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada NEUROTEM 200 / ESLICARBAZEPINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 200 – 400 – 600 Y 800 mg, aprobada por Certificado N° 58.231.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N°. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NEUROTEM 200 / ESLICARBAZEPINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / 200 – 400 – 600 Y 800 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-68096859-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-68097027-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.231, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-0000-006943-18-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.09 17:08:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.04.09 17:08:27 -03'00'

29

PROYECTO DE PROSPECTO
NEUROTEM 200/400/600/800
ESLICARBAZEPINA ACETATO
Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:

Dosis:	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	Un
Eslicarbazepina acetato	200,00	400,00	600,00	800,00	mg
Estearato de magnesio	2,75	5,50	8,25	11,00	mg
Croscarmelosa sódica	13,75	27,50	41,25	55,00	mg
Povidona	8,25	16,50	24,75	33,00	mg
Dióxido de silicio coloidal	1,375	2,75	4,125	5,50	mg
Lactosa hidratada	48,875	97,75	146,625	195,50	mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticonvulsivante derivado de la Carboxamida. Código ATC: N03A F04.

INDICACIONES
NEUROTEM está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial como monoterapia o tratamiento adyuvante.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Adultos: La Eslicarbazepina debe administrarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. NEUROTEM puede administrarse con o sin alimentos.
La dosis inicial de Eslicarbazepina recomendada es de 400 mg 1 vez por día y deberá aumentarse a 800 mg 1 vez por día después de 1 ó 2 semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg 1 vez al día.
Para algunos pacientes, el tratamiento se puede iniciar con 800 mg 1 vez por día si la necesidad de reducir la crisis supera un aumento del riesgo de reacciones adversas durante el inicio. La dosis se debe aumentar en incrementos semanales de 400 mg a 600 mg 1 vez por día, según la respuesta clínica y tolerabilidad, hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 800 mg a 1600 mg 1 vez por día.
Para los pacientes que reciben Eslicarbazepina como monoterapia, la dosis de mantenimiento de 800 mg 1 vez por día deberá considerarse generalmente en pacientes que no pueden tolerar 1 dosis de 1200 mg diarios. Para pacientes que reciben Eslicarbazepina como tratamiento adyuvante, la dosis diaria de 600 mg deberá considerarse generalmente en pacientes que no alcanzan una respuesta satisfactoria con una dosis de 1200 mg diarios.

Pacientes Pediátricos: (Pacientes de 4 a 17 años de edad). En pacientes de 4 a 17 años de edad la dosis recomendada de Eslicarbazepina dependen de del peso corporal y se administra en una sola toma diaria.
La dosis inicial de Eslicarbazepina recomendada se muestra en la tabla 1.
La dosis de Eslicarbazepina deberá ser incrementada de acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad en un plazo no menor de una semana.
Los aumentos de dosis de Eslicarbazepina no deben superar los mostrados en la tabla 1.

IF-2018-68096859-APN-DERM#ANMAT
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

La dosis diaria de mantenimiento de Eslicarbazepina no debe superar a la dosis de mantenimiento para cada rango de peso corporal mostrado en la tabla 1.

Esquema de Dosis Diaria de Eslicarbazepina para Pacientes Pediátricos de 4 a 17 años de edad:

TABLA 1:

Rango de Peso Corporal	Dosis Inicial y de aumento máximo de Titulación (mg/día)	Dosis de Mantenimiento (mg/día)
11 a 21 Kg	200	400 a 600
22 a 31 Kg	300	500 a 800
32 a 38 Kg	300	600 a 900
Más de 38 Kg	400	800 a 1200

Modificaciones de la dosis con otros fármacos antiepilépticos: Algunas reacciones adversas se producen con mayor frecuencia cuando los pacientes toman Eslicarbazepina concomitantemente con carbamazepina.
Sin embargo, la carbamazepina reduce la concentración plasmática de Eslicarbazepina. Cuando la Eslicarbazepina y la carbamazepina se toman de forma concomitante, puede ser necesario ajustar la dosis de la Eslicarbazepina o de la carbamazepina de acuerdo a la eficacia y la tolerabilidad. En pacientes que toman otros fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (fenobarbital, fenitoína y primidona), pueden ser necesarias dosis más altas de Eslicarbazepina.
La Eslicarbazepina no debe tomarse como tratamiento adyuvante con oxcarbazepina.

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 Eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución y la dosis deberá ajustarse según los valores de aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) de la siguiente manera:

CL_{CR} >60 ml/min: No se requiere ajuste de la dosis.
CL_{CR} 30-60 ml/min: Dosis inicial de 200 mg 1 vez al día ó 400 mg cada 2 días durante 2 semanas, seguida por 1 dosis diaria de 400 mg. No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
CL_{CR} <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 de Eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
No se ha evaluado la farmacocinética de la Eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica: (Pacientes de 4 a 17 años de edad). En pacientes de 4 a 17 años de edad la dosis recomendada de Eslicarbazepina dependen de del peso corporal y se administra en una sola toma diaria.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12706

La dosis inicial de Eslicarbazepina recomendada se muestra en la Tabla 1.
La dosis de Eslicarbazepina deberá ser incrementada de acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad en un plazo no menor de una semana.
Los aumentos de dosis de Eslicarbazepina no deben superar los mostrados en la Tabla 1.
La dosis diaria de mantenimiento de Eslicarbazepina no debe superar a la dosis de mantenimiento para cada rango de peso corporal mostrado en la Tabla 1.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Farmacodinamia

Mecanismo de acción: No se ha descripto aún cuál es el mecanismo de acción de Eslicarbazepina acetato, como fármaco antiepiléptico.
Los estudios electrofisiológicos in vitro indican que tanto el Eslicarbazepina acetato 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 el disparo neuronal repetitivo.
Eslicarbazepina acetato y sus metabolitos activos impiden el desarrollo de convulsiones en modelos no clínicos predictivos de la eficacia anticonvulsivante en humanos. En humanos, la actividad farmacológica de Eslicarbazepina acetato se ejerce principalmente a través del metabolito activo Eslicarbazepina.

Farmacocinética

Absorción: Eslicarbazepina acetato es convertido ampliamente en Eslicarbazepina. Tras la administración oral, los niveles plasmáticos de Eslicarbazepina acetato, por lo general permanecen por debajo del límite de cuantificación. El Tmax de la Eslicarbazepina se alcanza entre 2 a 3 horas después de la dosis. Puede asumirse que la biodisponibilidad es elevada, ya que la cantidad de metabolitos recuperados en la orina correspondieron a más del 90% de una dosis de Eslicarbazepina acetato.
Distribución: La unión de la Eslicarbazepina a proteínas plasmáticas es relativamente baja (<40%) y es independiente de la concentración. Los estudios in vitro han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se afectó de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. La unión de los fármacos warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio significativamente afectada por la presencia de Eslicarbazepina.
Biotransformación: Eslicarbazepina acetato se biotransforma rápida y ampliamente en su principal metabolito activo Eslicarbazepina por metabolismo hidrolítico de primer paso. Las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de Eslicarbazepina se alcanzan a las 2-3 horas de la dosis y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan a los 4 ó 5 días de la administración una vez al día, lo que es consecuente con una vida media efectiva del orden de las 20-24 horas. En estudios realizados en sujetos sanos y pacientes epilépticos adultos, la semivida aparente de la Eslicarbazepina fue de 10-20 horas y 13-20 horas, respectivamente.
Los metabolitos menores en plasma son R-licarbazepina y oxcarbazepina, que demostraron ser activos, y los conjugados con ácido glucurónico de Eslicarbazepina acetato, Eslicarbazepina, R-licarbazepina y oxcarbazepina.
Eslicarbazepina acetato no afecta su propio metabolismo ni su eliminación.
La Eslicarbazepina es un inductor débil del CYP3A4 y tiene propiedades inhibidoras respecto al CYP2C19 (como se menciona en Interacciones con otros medicamentos).

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12786

En estudios con Eslicarbazepina en hepatocitos humanos frescos se observó una leve inducción de la glucuronidación mediada por UGT1A1.
Eliminación: Los metabolitos de Eslicarbazepina acetato 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: La farmacocinética de Eslicarbazepina acetato es lineal y proporcional a la dosis en el rango de 400-1200 mg, tanto en sujetos sanos como en pacientes.
Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): El perfil farmacocinético de Eslicarbazepina acetato no se ve afectado en los pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina >60 ml/min.
Insuficiencia renal: Los metabolitos de Eslicarbazepina acetato se eliminan de la circulación sistémica, principalmente por excreción renal. Durante el tratamiento con Eslicarbazepina se recomienda el ajuste de la dosis en los pacientes con un aclaramiento de creatinina <60 ml/min.
La hemodiálisis elimina los metabolitos de Eslicarbazepina acetato del plasma.
Insuficiencia hepática: La insuficiencia hepática moderada no afecta la farmacocinética de Eslicarbazepina acetato. No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.
No se ha evaluado la farmacocinética de Eslicarbazepina acetato en pacientes con insuficiencia hepática grave.
Sexo: Los estudios realizados en sujetos sanos y en pacientes mostraron que la farmacocinética de Eslicarbazepina acetato no se veía afectada por el sexo.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina, oxcarbazepina) o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Ideación suicida: Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones.
Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para Eslicarbazepina acetato. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.
Trastornos del sistema nervioso: Eslicarbazepina acetato se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.
Anticonceptivos orales: Eslicarbazepina acetato puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Se recomienda el uso de otros métodos anticonceptivos no hormonales mientras dure el tratamiento.
Otras advertencias: En caso que se deba interrumpir el tratamiento con Eslicarbazepina, se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.
No se recomienda el uso concomitante de Eslicarbazepina acetato con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

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

Reacciones cutáneas: Durante el tratamiento con Eslicarbazepina puede presentarse erupción cutánea. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse la administración de Eslicarbazepina.
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 desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), durante el tratamiento con carbamazepina u oxcarbazepina. La similitud de la estructura química de Eslicarbazepina acetato con la de la carbamazepina u oxcarbazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con Eslicarbazepina acetato. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina u oxcarbazepina. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de Eslicarbazepina acetato en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.
Si un paciente desarrolla una reacción cutánea mientras toma Eslicarbazepina, debe interrumpirse su administración a menos que la reacción no esté claramente relacionada con el medicamento. Los pacientes con una reacción cutánea previa con oxcarbazepina o Eslicarbazepina no deben ser tratados con Eslicarbazepina.

Reacciones anafilácticas y angioedema: Se han informado casos infrecuentes de anafilaxia y angioedema en pacientes que toman Eslicarbazepina. La anafilaxia y el angioedema asociados con edema laríngeo pueden ser mortales. Si un paciente desarrolla cualquiera de estas reacciones después del tratamiento con Eslicarbazepina, debe interrumpirse el medicamento. Los pacientes con una reacción de tipo anafiláctica previa con oxcarbazepina o Eslicarbazepina no deben ser tratados con Eslicarbazepina.

Hiponatremia: Se han notificado casos de hiponatremia durante el tratamiento con Eslicarbazepina. En la mayoría de los casos 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 Eslicarbazepina acetato.
En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con Eslicarbazepina acetato. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de Eslicarbazepina acetato.

Intervalo PR: Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con Eslicarbazepina acetato.

Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardiaca) o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal: Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina. No se recomienda la administración de Eslicarbazepina en pacientes con CL_{CR} <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 pacientes con insuficiencia hepática grave, Eslicarbazepina acetato debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Eslicarbazepina acetato es ampliamente metabolizado a Eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La Eslicarbazepina in vitro es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La Eslicarbazepina in vivo mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con Eslicarbazepina acetato. La Eslicarbazepina in vivo puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas.
Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Eslicarbazepina 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 administre Eslicarbazepina justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis, al ser administrados en forma conjunta con Eslicarbazepina .
La Eslicarbazepina tiene propiedades inhibidoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de Eslicarbazepina acetato con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej.Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina: La administración concomitante de Eslicarbazepina y carbamazepina puede producir una disminución en la exposición al metabolito activo Eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación.
En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de Eslicarbazepina acetato si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina.
El tratamiento concomitante puede inducir el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y Eslicarbazepina acetato.
Fenitoína: La administración concomitante de Eslicarbazepina acetato y fenitoína puede producir una disminución en la exposición al metabolito activo Eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.
Dr. PABLO R. STAHI
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12766

la glucuronidación, y a un aumento en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de Eslicarbazepina acetato y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.
Lamotrigina: La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la Eslicarbazepina como la lamotrigina y en consecuencia podría esperarse una interacción. Puede producirse una interacción farmacocinética (disminución de la exposición de la lamotrigina) entre Eslicarbazepina acetato y la lamotrigina, no requiriéndose ajustes en la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.
Topiramato: La administración concomitante de Eslicarbazepina acetato y topiramato puede producir una disminución en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.
Valproato y levetiracetam: Las observaciones efectuadas demuestran que en pacientes epilépticos adultos, la coadministración de valproato o levetiracetam no afecta la exposición a la Eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Otros medicamentos
Anticonceptivos orales: La administración de Eslicarbazepina acetato a mujeres que toman anticonceptivos orales puede producir una disminución en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4.
Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Eslicarbazepina y hasta el final del ciclo menstrual en curso, tras la interrupción del tratamiento.
Simvastatina: Puede producirse un descenso en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administra conjuntamente con Eslicarbazepina acetato, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con Eslicarbazepina acetato.
Rosuvastatina: Puede producirse un descenso en la exposición sistémica a la rosuvastatina cuando se coadministra con Eslicarbazepina acetato. El mecanismo de esta reducción es desconocido, pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. 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 Eslicarbazepina acetato con warfarina puede producir una disminución pequeña pero estadísticamente significativa, en la exposición a S-warfarina. No se ha observado ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento concomitante de warfarina y Eslicarbazepina acetato.
Digoxina: La administración conjunta de Eslicarbazepina acetato no ha mostrado efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que Eslicarbazepina acetato no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.
Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO): Basándose en la relación estructural de Eslicarbazepina acetato con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre Eslicarbazepina acetato y los IMAO.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos 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 de aproximadamente 3% en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural.

El tratamiento con múltiples medicamentos antiepilépticos puede estar asociado con un 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 quedar embarazadas o en edad fértil, deben recibir asesoramiento especializado.

Debe revisarse la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedar embarazada. No debe suspenderse el tratamiento antiepiléptico de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones intercurrentes con potenciales consecuencias graves tanto para la madre como para el niño.

Mujeres en edad fértil/anticoncepción: Eslicarbazepina acetato interacciona negativamente con 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: No existen datos sobre la utilización de Eslicarbazepina acetato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Si las mujeres a las que se administra Eslicarbazepina acetato quedan embarazadas o planean quedar embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Eslicarbazepina. Deben administrarse dosis mínimas efectivas y siempre que fuera posible, debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención: Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal.

Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. 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.

En el neonato: Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K_1 en las últimas semanas del embarazo y al neonato.

Lactancia: Se desconoce si Eslicarbazepina acetato o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de Eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Eslicarbazepina acetato .

Fertilidad: Se han evaluado las potenciales reacciones adversas sobre la fertilidad de Eslicarbazepina acetato en ratas y ratones. Eslicarbazepina acetato puede reducir la fertilidad de las hembras. Pueden observarse efectos sobre el desarrollo embrionario; sin embargo, los efectos también pueden ser debidos a un menor recuento de cuerpos lúteos, con la consiguiente reducción de la fertilidad.

LABORATORIOS LEMIS S.A.I.C. S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12788

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas y que se les aconseja no hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que pueden presentarse durante el tratamiento con Eslicarbazepina son por lo general, de intensidad leve a moderada y se producen predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento. Se trata principalmente de reacciones adversas de clase dosis-dependiente. Las reacciones adversas más comunes aparecidas durante el tratamiento, en los pacientes epilépticos adultos son somnolencia, cefalea y náuseas.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia,Trombocitopenia, leucopenia.
Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.
Trastornos endocrinos: Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hiponatremia, disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia
Trastornos psiquiátricos: Insomnio. apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad/déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, trastornos psicóticos.
Trastornos del sistema nervioso: Mareos, somnolencia, cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio, coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnia, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña.
La incidencia de mareos es mayor con el uso concomitante de Eslicarbazepina y carbamazepina en comparación con el uso de Eslicarbazepina sin carbamazepina. Por lo tanto, debe considerarse la modificación de la dosis de Eslicarbazepina y carbamazepina si estos medicamentos se utilizan de forma concomitante.
Trastornos oculares: Diplopía, visión borrosa, deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular.
La incidencia de diplopía fue mayor con el uso concomitante de Eslicarbazepina y carbamazepina en comparación con el uso de Eslicarbazepina sin carbamazepina.
Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo, hipoacusia, acúfenos.
Trastornos cardíacos: Palpitaciones, bradicardia.
Trastornos vasculares: Hipertensión arterial, incluyendo crisis hipertensivas, hipotensión arterial, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Epistaxis, dolor torácico.
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.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALO S.A.I.C.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea, alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermopatía, prurito, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades.
Trastornos renales y urinarios: Infección de las vías urinarias.
Trastornos generales: Fatiga, alteración de la marcha, astenia, malestar, escalofríos, edema periférico.
Otras Reacciones Adversas: Hipertensión arterial, pérdida de peso, hipotensión arterial, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de transaminasas elevadas
Intervalo PR: El uso del Eslicarbazepina acetato se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

SOBREDOSIFICACIÓN
Con sobredosis accidentales de Eslicarbazepina acetato se han observado síntomas del sistema nervioso central, tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia. No existe ningún antídoto específico conocido. Por lo tanto, se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda.
En caso necesario, los metabolitos de Eslicarbazepina acetato pueden ser eliminados en forma efectiva mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247
Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES
NEUROTEM 200, 400, 600 y 800: 20, 30, 60 y 90 comprimidos.

CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.231
ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad de Buenos Aires.
DIRECTOR TÉCNICO: Dr.Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .....

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-68096859-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Diciembre de 2018

Referencia: 6943-18-3 prospecto NEUROTEM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.28 13:01:46 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.28 13:01:48 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
NEUROTEM 200/400/600/800
ESLICARBAZEPINA ACETATO
Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe darlo a otras personas aun cuando sus síntomas sean los mismos que los suyos, ya que puede perjudicarlos.

En este prospecto:

1. ¿Qué es NEUROTEM y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar NEUROTEM.
3. ¿Cómo se toma NEUROTEM?
4. Posibles efectos indeseables.
5. Conservación de NEUROTEM.
6. Presentaciones de NEUROTEM.
7. Información adicional.

¿QUÉ CONTIENE NEUROTEM?

Cada comprimido contiene:

Dosis:	200 mg	400 mg	600 mg	800 mg	Un
Eslicarbazepina acetato	200,00	400,00	600,00	800,00	mg

Excipientes:
Estearato de magnesio, Croscarmelosa sódica, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Lactosa hidratada ..... c.s.p.

1. ¿QUÉ ES NEUROTEM Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

NEUROTEM es un medicamento anticonvulsivante.
Está indicado para el tratamiento de las crisis de inicio parcial como monoterapia o tratamiento adyuvante.

2. ANTES DE TOMAR NEUROTEM

CONSULTE A SU MÉDICO antes de tomar este medicamento, fundamentalmente en caso de sospecha de alergia a Eslicarbazepina acetato, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo carbamazepina u oxcarbazepina, medicamentos utilizados para el tratamiento de la epilepsia) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, o si sufre un tipo determinado de trastorno del ritmo cardíaco (bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado).

Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento

Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas y que se les aconseja no hacerlo hasta que no se compruebe que la capacidad para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

3. **¿CÓMO SE TOMA NEUROTEM?**

Adultos: La Eslicarbazepina debe administrarse en combinación con la terapia anticonvulsiva existente. NEUROTEM puede administrarse con o sin alimentos.

La dosis inicial de Eslicarbazepina recomendada es de 400 mg 1 vez por día y deberá aumentarse a 800 mg 1 vez por día después de 1 ó 2 semanas. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1200 mg 1 vez al día.

Para algunos pacientes, el tratamiento se puede iniciar con 800 mg 1 vez por día si la necesidad de reducir la crisis supera un aumento del riesgo de reacciones adversas durante el inicio. La dosis se debe aumentar en incrementos semanales de 400 mg a 600 mg 1 vez por día, según la respuesta clínica y tolerabilidad, hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 800 mg a 1600 mg 1 vez por día.

Para los pacientes que reciben Eslicarbazepina como monoterapia, la dosis de mantenimiento de 800 mg 1 vez por día deberá considerarse generalmente en pacientes que no pueden tolerar 1 dosis de 1200 mg diarios. Para pacientes que reciben Eslicarbazepina como tratamiento adyuvante, la dosis diaria de 600 mg deberá considerarse generalmente en pacientes que no alcanzan una respuesta satisfactoria con una dosis de 1200 mg diarios.

Pediatría: (Pacientes de 4 a 17 años de edad): En pacientes de 4 a 17 años de edad la dosis recomendada de Eslicarbazepina dependende del peso corporal y se administra en una sola toma diaria.

La dosis inicial de Eslicarbazepina recomendada se muestra en la Tabla 1 del Prospecto.

La dosis de Eslicarbazepina deberá ser incrementada de acuerdo a la respuesta clínica y tolerabilidad en un plazo no menor de una semana.

Los aumentos de dosis de Eslicarbazepina no deben superar los mostrados en la Tabla 1 del Prospecto.

La dosis diaria de mantenimiento de Eslicarbazepina no debe superar a la dosis de mantenimiento para cada rango de peso corporal mostrado en la Tabla 1.

Esquema de Dosis Diaria de Eslicarbazepina para Pacientes Pediátricos de 4 a 17 años de edad:

TABLA 1:

Rango de Peso Corporal	Dosis Inicial y de aumento máximo de Titulación (mg/día)	Dosis de Mantenimiento (mg/día)
11 a 21 Kg	200	400 a 600
22 a 31 Kg	300	500 a 800
32 a 38 Kg	300	600 a 900
Más de 38 Kg	400	800 a 1200

Modificaciones de la dosis con otros fármacos antiepilépticos:

Algunas reacciones adversas se producen con mayor frecuencia cuando los pacientes toman Eslicarbazepina concomitantemente con carbamazepina.

Sin embargo, la carbamazepina reduce la concentración plasmática de Eslicarbazepina. Cuando la Eslicarbazepina y la carbamazepina se toman de forma concomitante, puede ser necesario ajustar la dosis de

LABORATORIOS TEMIS S.A.C.
Dr. PAGLIOR STANI
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. N° 12766

la Eslicarbazepina o de la carbamazepina de acuerdo a la eficacia y la tolerabilidad. En pacientes que toman otros fármacos antiepilépticos inductores de enzimas (fenobarbital, fenitoína y primidona), pueden ser necesarias dosis más altas de Eslicarbazepina. La Eslicarbazepina no debe tomarse como tratamiento adyuvante con oxcarbazepina.

4. POSIBLES EFECTOS INDESEABLES

Un medicamento puede provocar efectos no deseados, adversos, cuya aparición necesita de la consulta médica.
Las reacciones adversas que pueden presentarse durante el tratamiento con Eslicarbazepina son, por lo general de intensidad leve a moderada, y se producen predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento.

Las más frecuentes son trastornos de la sangre y del sistema linfático (Anemia, trombocitopenia, leucopenia), Trastornos del sistema inmunológico (Hipersensibilidad), Trastornos endocrinos (Disminución del apetito, desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia), Trastornos psiquiátricos (Insomnio, apatía, etc), Trastornos del sistema nervioso (Mareo, somnolencia, cefalea, etc), Trastornos oculares (Visión borrosa, deficiencia visual, etc), Trastornos del oído y del laberinto (Vértigo, hipoacusia, etc), Trastornos cardíacos (Palpitaciones, bradicardia), Trastornos vasculares (Hipertensión arterial, hipotensión arterial, etc), Trastornos respiratorios (Epistaxis, dolor torácico), Trastornos gastrointestinales (Náuseas, vómitos, diarrea, etc.), Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (Erupción cutánea, alopecia, etc), Trastornos musculoesqueléticos (Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades), Trastornos renales y urinarios, fatiga, escalofríos, edema periférico.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al teléfono 0800-333-1234

SI UD TOMÓ MÁS QUE LA DOSIS RECOMENDADA

Con sobredosis accidentales de Eslicarbazepina acetato se han observado síntomas del sistema nervioso central, tales como vértigo, inestabilidad al caminar y hemiparesia. No existe ningún antídoto específico conocido. Por lo tanto, se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda.
En caso necesario, los metabolitos de Eslicarbazepina acetato pueden ser eliminados en forma efectiva mediante hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/9247
Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

5. CONSERVACIÓN DE NEUROTEM

Mantener fuera del alcance de los niños.
Conservar a temperatura inferior a 30°C.

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. Nº 12700

6. PRESENTACIONES

NEUROTEM 200, 400, 600 y 800: Envases conteniendo 20, 30, 60 y 90 comprimidos.

7. INFORMACIÓN ADICIONAL

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 58.231

ELABORADO EN LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTOR TÉCNICO: Dr.Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: .....

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-68097027-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Diciembre de 2018

Referencia: 6943-18-3 inf pac NEUROTEM

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 4 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.28 13:02:08 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.12.28 13:02:09 -03'00'