



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 2508

BUENOS AIRES, 29 ABR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013043-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRILEPTAL / OXCARBAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: § COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 300 mg; 600 mg; SUSPENSIÓN ORAL 6 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 38.877.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 393 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2508

Por ello:

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

DISPONE:

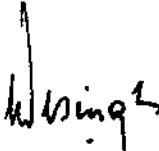
ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 241 a 327, desglosando de fojas 241 a 269, para la Especialidad Medicinal denominada TRILEPTAL / OXCARBAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg; 300 mg; 600 mg; SUSPENSIÓN ORAL 6 g/100 ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG, anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.877 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013043-12-6

DISPOSICIÓN N° 2508


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

TRILEPTAL®
OXCARBAZEPINA

Comprimidos recubiertos
Suspensión Oral

Industria Italiana
Industria Francesa

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA

Cada comprimido recubierto de 150 mg contiene:

Oxcarbazepina 150 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 4000, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).....c.s.

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Oxcarbazepina 300 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, talco, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 8000, óxido de hierro amarillo (E172)c.s.

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Oxcarbazepina 600 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa, crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de titanio (E171), polietilenglicol 4000, óxido de hierro rojo (E172),c.s.

Cada 100 mL de suspensión oral contiene:

Oxcarbazepina 6 g.
Excipientes: Propilparabeno, sacarina sódica, ácido sórbico, estearato de polietilenglicol 400, metilparabeno, aroma amarillo limón-ciruela, ácido ascórbico, celulosa dispersable, propilenglicol, sorbitol 70% (no cristalizante), agua deionizada..... c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico. (Código ATC N03A F 02)

INDICACIONES

Trileptal® está indicado como fármaco antiepiléptico de primera línea para ser utilizado en monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de las crisis epilépticas parciales (incluyendo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gts. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

2508

ORIGINAL

FOLIO

MIS 262
DE 7 EST. 10

las de tipo simple, compleja y con generalización secundaria) y crisis tónico-clónicas generalizadas, en adultos y en niños de 1 mes de edad o más.

Trileptal® puede sustituir a otros fármacos antiepilépticos cuando el tratamiento en curso no logre dominar las crisis epilépticas (Ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

Trileptal® es un agente antiepiléptico que ejerce su actividad farmacológica mediante el metabolito MHD de oxcarbazepina (Ver "Farmacocinética-Biotransformación"). El mecanismo de acción de oxcarbazepina y MHD se cree fundado principalmente en el bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo cual produce estabilización de las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibición del disparo neuronal repetitivo y aminoración de la propagación de impulsos sinápticos. Además, la mayor conductancia al potasio y modulación de los canales de calcio activados por alto voltaje podrían también contribuir a su acción anticonvulsivante. No se hallaron interacciones significativas con sitios receptores moduladores ni con neurotransmisores encefálicos.

Oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, son anticonvulsivantes potentes y eficaces en animales. Protegen a los roedores de las crisis tonicoclónicas generalizadas y en menor grado de las crisis clónicas; también eliminan o reducen la frecuencia de crisis epilépticas parciales que se repiten en forma crónica en los macacos de la India con implantes de aluminio. No se observó tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsivante) en las crisis tonicoclónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente por espacio de 5 días o cuatro semanas, respectivamente, con oxcarbazepina o MHD.

Estudios clínicos

Se han realizado en total 10 estudios bien controlados, doble ciego, 2 sobre el tratamiento complementario y 8 sobre monoterapia en pacientes con convulsiones parciales que incluían los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que progresan a convulsiones generalizadas secundarias. Todos los estudios comparativos también incluyeron pacientes con convulsiones generalizadas tonicoclónicas. Dos estudios con control de la dosis en los que se reemplazaron diversos antiepilépticos (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y valproato) por la monoterapia con Trileptal® confirman la eficacia de éste último. Se efectuaron dos estudios en niños (de 3 a 17 años), uno sobre el tratamiento complementario comparado con placebo y otro de monoterapia comparada con fenitoína. Se demostró la eficacia de dosis entre 600 mg/día y 2400 mg/día en todos los parámetros de eficacia principales que incluyeron el cambio medio de la frecuencia de convulsiones (o el porcentaje de cambio) con respecto al valor basal en los estudios sobre el tratamiento complementario, y el tiempo transcurrido hasta alcanzar criterios de terminación predefinidos o el porcentaje de pacientes que alcanzaron tales criterios en los estudios de monoterapia.

Un estudio con ciego del evaluador comparó dos dosis de oxcarbazepina como tratamiento complementario en niños mayores de 1 mes y menores de 4 años en quienes no se había logrado un control satisfactorio de las convulsiones parciales con uno o dos antiepilépticos coadministrados. El principal criterio de valoración de la eficacia fue una comparación entre los grupos del cambio absoluto de la frecuencia de convulsiones en 24 horas durante el estudio, con respecto a la frecuencia basal. Esta comparación reveló una diferencia estadísticamente

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



significativa a favor de la dosis de Trileptal® de 60 mg/Kg/día. Un estudio con ciego del evaluador comparó dos dosis de oxcarbazepina en monoterapia en niños de 1 mes a 16 años con un control insuficiente de las convulsiones parciales o convulsiones recurrentes. El principal criterio de valoración de la eficacia fue una comparación entre los grupos del tiempo en alcanzar criterios de terminación predefinidos. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en esta comparación. La mayoría de los pacientes de los dos grupos no presentaron convulsiones durante el estudio (confirmación por vídeo-EEG) y concluyeron este estudio de 5 días sin haber alcanzado los criterios de terminación predefinidos.

Se ha demostrado que la eficacia de Trileptal® es similar a la de otros antiepilépticos de primera elección (como ácido valproico, fenitoína y carbamazepina), pero que su perfil de tolerabilidad es significativamente mejor que el de fenitoína (menos suspensiones del tratamiento debido a reacciones adversas), al igual que su porcentaje de retención (proporción de pacientes que siguen con el tratamiento). En estos estudios, proporciones similares de pacientes con convulsiones parciales y convulsiones generalizadas tonicoclónicas dejaron de presentarlas durante el periodo de tratamiento con Trileptal® de 12 meses.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos revelaron que no existen riesgos específicos para los humanos según los estudios de toxicidad con dosis repetidas, seguridad, farmacología y genotoxicidad efectuados con oxcarbazepina y el metabolito farmacológicamente activo, MHD.

Evidencia de nefrotoxicidad fue observada en estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas, pero no se observó en estudios en perros y ratones. Como no hay reportes de tales cambios en pacientes, la relevancia clínica de estos encuentros en ratas permanece desconocida.

Tests de inmunoestimulación en ratones mostraron que MHD (y en menor grado oxcarbazepina) puede inducir hipersensibilidad retardada.

Estudios en animales revelaron efectos tales como aumento de la incidencia de mortalidad embrionaria y algún retraso en el crecimiento pre y/o postnatal a niveles de dosis maternalmente tóxicas. Hubo un aumento de malformaciones fetales en ratas en uno de los ocho estudios de toxicidad embrionaria, los cuales fueron conducidos con oxcarbazepina o MHD (metabolito farmacológicamente activo), a una dosis que mostró también toxicidad materna (Ver "Embarazo v Lactancia").

En los estudios de carcinogenicidad, hubo inducción de tumores hepáticos (ratas y ratones) y tumores de células granulares (ratas) del tracto genital femenino y testicular. La aparición de tumores hepáticos fue probablemente una consecuencia de la inducción de enzimas microsomales hepáticas, un efecto inductivo el cual, si bien no puede ser excluido, es débil o ausente en los pacientes tratados con Trileptal®. Los tumores testiculares pueden haber sido inducidos por concentraciones elevadas de hormona luteinizante. Debido a la ausencia de tal incremento en humanos, esos tumores son considerados sin relevancia clínica. En un estudio de carcinogenicidad con MHD en ratas se observó un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de tumores de células granulares del tracto genital femenino (cérvix y vagina). Estos efectos ocurrieron a niveles de exposición comparables con los esperados clínicamente. El mecanismo por el cual se desarrollan estos tumores no se ha aclarado. Así, la relevancia clínica de estos tumores es desconocida.

2508

ORIGINAL



Farmacocinética

Absorción

Tras la administración de Trileptal®, oxcarbazepina es completamente absorbida y ampliamente transformada en su metabolito farmacológicamente activo (10-monohidroxiderivado o MHD). Después de la administración de una dosis única de 600 mg de Trileptal® en comprimidos recubiertos y en suspensión oral a varones voluntarios sanos en ayunas, los valores medios de $C_{máx}$ de MHD fueron de 34 y 24,9 micromoles/L, con $t_{máx}$ medio correspondiente de 4,5 y 6 horas, respectivamente.

En un estudio en humanos, sólo el 2% de la radiactividad total en el plasma se atribuyó a oxcarbazepina inalterada, un 70% al MHD y el resto a metabolitos secundarios menores que eran rápidamente eliminados. La comida no afecta a la tasa y grado de absorción de oxcarbazepina; por consiguiente, Trileptal® puede ser administrado con o sin alimentos.

Distribución

El volumen aparente de distribución de MHD es de 49 litros. Cerca del 40% de MHD se fija a proteínas séricas, sobre todo a la albúmina. La unión no depende de la concentración sérica en la gama que reviste importancia terapéutica. Oxcarbazepina y MHD no se unen a la α -1-glicoproteína ácida.

Biotransformación

Las enzimas citosólicas del hígado reducen rápidamente a oxcarbazepina convirtiéndola en MHD, responsable principal de los efectos farmacológicos de Trileptal®. MHD es metabolizado adicionalmente por conjugación con el ácido glucurónico. Una pequeña cantidad (4% de la dosis) es oxidada al metabolito farmacológicamente inactivo (10,11-dihidroxiderivado, DHD).

Eliminación

Oxcarbazepina se elimina del organismo principalmente en forma de metabolitos excretados fundamentalmente por los riñones. Más del 95% de la dosis aparece en orina y, de este total, menos del 1% como oxcarbazepina inalterada. Menos del 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal. Aproximadamente el 80% de la dosis se excreta en la orina, ya sea como glucuronidos de MHD (49%) o bien como MHD inalterado (27%), mientras que el DHD inactivo da cuenta de aproximadamente el 3% de la dosis, y los conjugados de oxcarbazepina del 13% de la misma. Oxcarbazepina se elimina rápidamente del plasma con una vida media aparente de 1,3 a 2,3 horas. La vida media plasmática aparente de MHD promedia, en cambio, las $9,3 \pm 1,8$ horas.

Proporcionalidad a la dosis

En los pacientes, las concentraciones plasmáticas estacionarias de MHD se alcanzan en 2 ó 3 días cuando Trileptal® se administra dos veces al día. En el estado estacionario la farmacocinética de MHD es lineal y proporcional a la dosis en la gama posológica de 300 a 2400 mg por día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática farmacocinética y el metabolismo de oxcarbazepina y MHD fueron investigados en voluntarios sanos y en individuos con deficiencia hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La deficiencia hepática leve a moderada no

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



afectó a la farmacocinética de oxcarbazepina y MHD. Trileptal® no fue investigado en pacientes con deficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

Existe una correlación lineal entre la depuración de creatinina y la depuración renal de MHD. En los pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <30 mL/min), cuando Trileptal® se administra en una dosis única de 300 mg, la vida media de eliminación del MHD se prolonga hasta 19 horas y el ABC aumenta al doble.

Empleo en pediatría

El clearance de MHD ajustado por peso disminuye a medida que aumentan el peso y la edad, aproximándose al de los adultos. La media del clearance ajustado por peso en niños de 1 mes a menos de 4 años de edad es un 93% mayor a la de los adultos. Por lo tanto, se espera que la exposición al MHD en estos niños sea la mitad que la de adultos cuando son tratados con una dosis similar ajustada por peso. La media del clearance normalizado por el peso en niños de 4 a 12 años de edad es un 43% superior a la de adultos. Por lo tanto, se espera que la exposición al MHD en estos niños sea dos tercios de la de adultos cuando son tratados con una dosis similar ajustada por peso. A medida que aumenta el peso, en pacientes de 13 años de edad y mayores, se espera que el clearance de MHD ajustado por peso alcance el valor de los adultos.

Empleo en el embarazo:

Debido a cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles de MHD pueden disminuir gradualmente a lo largo del mismo (Ver "Embarazo y Lactancia").

Empleo en pacientes de edad avanzada

Tras la administración de una dosis única (300 mg) o repetida (600 mg/día) de Trileptal® a voluntarios de edad avanzada (de 60 a 82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de MHD fueron de un 30 a un 60% mayores que en voluntarios más jóvenes (de 18 a 32 años). Al comparar la depuración de creatinina de los voluntarios jóvenes con la de los voluntarios ancianos, se observó que la diferencia se explicaba por una menor depuración de creatinina debida a la edad. Ninguna recomendación posológica especial es necesaria pues las dosis terapéuticas se ajustan en forma individual.

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas según el sexo en niños, adultos ni ancianos.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología

Suspensión Oral y Comprimidos Recubiertos

Trileptal® puede usarse tanto en régimen monoterapéutico como en combinación con otros Fármacos Antiepilépticos (FAE). En mono y politerapia, el tratamiento con Trileptal® debe iniciarse con una dosis clínicamente efectiva dividida en dos tomas (Ver "Farmacodinamia"). La dosis debe aumentarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente. Cuando Trileptal® sustituya

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

a otros FAE, la dosis del FAE concomitante deberá ser reducida gradualmente al comienzo del tratamiento con Trileptal®. Durante la terapia combinada, como la carga total de FAE del paciente aumenta, podría ser necesario disminuir la dosis de FAE concomitante y/o aumentar la dosis de Trileptal® más lentamente (Ver "Interacciones").

Los comprimidos de Trileptal® pueden tomarse con o sin alimentos.

Las siguientes recomendaciones posológicas se aplican a todos los pacientes en ausencia de alteración de la función renal (Ver "PRECAUCIONES"). El monitoreo de los niveles plasmáticos de la droga no es necesario para optimizar el tratamiento con Trileptal®.

Adultos y pacientes de edad avanzada

Tanto en monoterapia como en politerapia, la dosis inicial debe ser de 600 mg por día (8-10 mg/Kg/día), repartida en dos tomas. Se observa un buen efecto terapéutico con 600-2400 mg/día. Si se hallara indicado desde el punto de vista clínico, la dosis puede aumentarse, a intervalos semanales de a 600 mg/día como máximo a partir de la dosis inicial hasta lograr la respuesta clínica deseada.

En monoterapia, en un contexto hospitalario controlado, en 48 horas se logró incrementar la dosis en 2400 mg/día.

En politerapia, en un número limitado de pacientes se administraron dosis de hasta 4200 mg/día con el fin de lograr un efecto terapéutico máximo.

Niños:

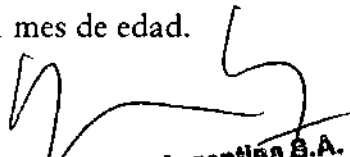
Sin tener en cuenta si Trileptal® se administra en mono o politerapia, el tratamiento deberá comenzarse con 8-10 mg/Kg de peso corporal por día en dos tomas. En un estudio de tratamiento adjunto en pacientes pediátricos (de 3 a 17 años), en el cual la intención era alcanzar una dosis objetivo de 46 mg/Kg/día, la mediana de la dosis diaria fue de 31 mg/Kg/día con un rango de 6 a 51 mg/Kg/día. En un estudio de tratamiento adjunto en pacientes pediátricos (de 1 mes a menos de 4 años), en el cual la intención era alcanzar una dosis objetivo de 60 mg/Kg/día, el 56% de los pacientes alcanzaron una dosis final de al menos 55 mg/Kg/día. Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico la dosis puede incrementarse más, individualmente, mediante aumentos de 10 mg/Kg/día como máximo, a partir de la dosis inicial, a intervalos semanales y hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/Kg/día hasta lograr la respuesta clínica deseada (Ver "PRECAUCIONES").

Tanto en monoterapia como en tratamiento adjunto, cuando se normaliza por peso corporal, el clearance aparente (L/hr/Kg) disminuye con la edad, de modo tal que niños de 1 mes hasta menos de 4 años de edad pueden requerir el doble de la dosis de oxcarbazepina por peso corporal comparado con adultos, y niños de 4 a 12 años de edad pueden requerir un 50% más de dosis de oxcarbazepina por peso corporal comparado con los adultos (Ver "Farmacocinética")

La influencia de los antiepilépticos inductores enzimáticos sobre el clearance aparente normalizado por peso corporal en niños de 1 mes a menos de 4 años de edad parece ser mayor en comparación con los niños mayores. En niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, puede ser necesario un 60% más de dosis de oxcarbazepina por peso corporal si se adjunta a antiepilépticos inductores enzimáticos en comparación con monoterapia o tratamiento adjunto a antiepilépticos que no producen inducción enzimática. En niños mayores con antiepilépticos inductores enzimáticos puede ser necesario sólo un pequeño incremento de dosis por peso corporal comparado con aquellos en monoterapia.

No existe experiencia en estudios clínicos controlados en niños de menos de 1 mes de edad.

Pacientes con alteración hepática:


Novartis Argentina S.A.
Fern. Sergio Imirtzián
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado





2508

ORIGINAL

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve a moderada. Trileptal® no ha sido estudiado en pacientes con alteración hepática severa, por lo tanto se debe tener precaución cuando es administrado en pacientes con alteración severa de la función hepática (Ver "Farmacocinética").

Pacientes con alteración renal:

En pacientes con alteración renal (depuración de creatinina menor a 30 mL/min), el tratamiento con Trileptal® debe iniciarse con la mitad de la dosis habitual (300 mg/día) e ir incrementado la misma lentamente hasta lograr la respuesta clínica deseada (Ver "Farmacocinética").


Suspensión Oral

La dosis de Trileptal® Suspensión Oral debe administrarse en mililitros (Ver mas abajo la tabla de conversión que indica los miligramos por cada dosis en mililitros).

Tabla 1

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

7


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2508

ORIGINAL

Modo de administración

Comprimidos Recubiertos

Los comprimidos son ranurados y pueden ser partidos en dos mitades en función de hacer más fácil la deglución de los mismos por parte del paciente. Para aquellos niños que no pueden deglutir los comprimidos, o en los casos en que la dosis requerida no pueda administrarse mediante el uso de los comprimidos, se halla disponible la suspensión oral.

Suspension Oral

Antes de administrar la Suspensión Oral de Trileptal®, debe agitarse bien el frasco y la dosis debe ser preparada inmediatamente. La cantidad prescrita de suspensión oral deberá extraerse del envase con la jeringa para dosificación oral. La cantidad de medicamento deberá rondar una cantidad lo más cercana posible a los 0,5 mL cuando se use la jeringa de 10 mL (que viene con el frasco que contiene 250 mL para niños mayores o adultos) y una cantidad lo más cercana a los 0,1 mL cuando se use la jeringa de 1 mL (que viene con el frasco de 100 mL para niños menores). Podrá ser ingerida directamente de la jeringa o en un vaso diluida con un poco de agua. Luego de cada uso, la botella debe cerrarse y la jeringa deberá ser higienizada con un paño limpio y seco.

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos pueden intercambiarse a iguales dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a oxcarbazepina o a cualquiera de sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Trileptal® sólo debe administrarse bajo supervisión médica.

Hipersensibilidad

Durante la farmacovigilancia se han notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata) como exantema, prurito, urticaria y edema angioneurótico, así como reacciones anafilácticas. Se han señalado casos de anafilaxia y edema angioneurótico de laringe, glotis, labios y párpados después de la primera dosis de Trileptal® o de las dosis siguientes. Los pacientes que presenten tales reacciones después del tratamiento con Trileptal® deben suspenderlo y empezar un tratamiento alternativo.

Se debe informar a los pacientes que son alérgicos a carbamazepina que aproximadamente un 25-30% de ellos pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con Trileptal® (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

Las reacciones de hipersensibilidad (incluso reacciones de hipersensibilidad multiorgánica) pueden ocurrir también en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, ya sea individualmente o en forma conjunta en el contexto de una reacción sistémica (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En general, si aparecen signos o síntomas sugestivos de reacciones de hipersensibilidad debe suspenderse el Trileptal® inmediatamente (Ver "REACCIONES ADVERSAS").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL
2508

Efectos dermatológicos

Muy raramente se han reportado reacciones dermatológicas serias asociadas con el uso de Trileptal®, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell) y eritema multiforme. Los pacientes con reacciones dermatológicas serias pueden requerir hospitalización, ya que estas reacciones pueden amenazar la vida o muy raramente ser fatales. Los casos de asociación con Trileptal® ocurrieron tanto en niños como en adultos. El tiempo medio de comienzo fue de 19 días. Se reportaron algunos casos aislados de recurrencia de reacciones serias de la piel cuando se readministró Trileptal®. En el caso en que un paciente desarrolle una reacción en la piel con el uso de Trileptal®, deberá considerarse la discontinuación del tratamiento y prescripción de otro antiepiléptico.

Asociación con HLA-B*1502

Existen cada vez más pruebas de que diferentes alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) cumplen un papel en la asociación con reacciones adversas cutáneas en pacientes propensos. Debido a que la estructura química de oxcarbazepina es similar a la de carbamazepina, existe la posibilidad de que los pacientes portadores del alelo HLA-B*1502 también tengan mayor riesgo de reacciones cutáneas como el síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN) con oxcarbazepina.

La frecuencia del alelo HLA-B*1502 varía del 2 al 12% en poblaciones de la etnia Han de China y es de alrededor del 8% en poblaciones tailandesas, y superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones de Malasia. Se han informado frecuencias del alelo de hasta alrededor del 2% y del 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante en personas con ascendencia europea, diversas poblaciones de África, pueblos indígenas de las Américas, poblaciones hispanas muestreadas y en japoneses (< 1%).

Las frecuencias de alelos aquí listadas representan el porcentaje de cromosomas en la población especificada portadora del alelo de interés, lo que significa que el porcentaje de pacientes portadores de una copia del alelo en por lo menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portador") es casi el doble de la frecuencia del alelo. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia del alelo.

Deberá considerarse la realización de pruebas para detectar la presencia del alelo HLA-B*1502 en pacientes descendientes de poblaciones genéticamente en riesgo, antes de iniciar el tratamiento con Trileptal®. Se deberá evitar el uso de Trileptal® en pacientes evaluados y que resulten HLA-B*1502 positivos salvo que los beneficios superen claramente los riesgos. El HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS/TEN en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados con SJS/TEN. Por lo tanto, se deberá considerar evitar el uso de otros medicamentos asociados con SJS/TEN en pacientes HLA-B*1502 positivos, cuando existan tratamientos alternativos de todos modos aceptables. En general no se recomiendan pruebas de detección en pacientes de poblaciones en las cuales la prevalencia de HLA-B*1502 es baja o en usuarios actuales de Trileptal®, ya que el riesgo de SJS/TEN se limita principalmente a los primeros meses de tratamiento, independientemente del estado de HLA B*1502.

Asociación con HLA-A*3101

El Antígeno Leucocitario Humano (HLA)-A*3101 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas del medicamento como por ejemplo SJS, TEN, DRESS (Exantema)

5 9

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sargis Imitzen
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2508

ORIGINAL

medicamentoso con eosinofilia y síntomas generales), AGEP (pustulosis exantematosas aguda generalizada) y rash maculopapular.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las etnias y su frecuencia es de alrededor del 2 al 5% en poblaciones de Europa y de alrededor del 10% en la población japonesa. Se estima que la frecuencia de este alelo es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones de Australia, Asia, África y América del Norte, con algunas excepciones dentro del 5 al 12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunos grupos étnicos en América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (tribus Navajo y Sioux de los EE.UU., y Sonora Seri de México) y en el sur de la India (Tamil Nadu) y entre el 10% y el 15% en otras etnias nativas en estas mismas regiones.

Las frecuencias de alelos aquí listadas representan el porcentaje de cromosomas en la población especificada portadora del alelo de interés, lo que significa que el porcentaje de pacientes portadores de una copia del alelo en por lo menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la "frecuencia de portador") es casi el doble de la frecuencia del alelo. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden estar en riesgo es casi el doble de la frecuencia del alelo.

Existen algunos datos que indican que el HLA-A*3101 está asociado con un aumento del riesgo de reacciones farmacológicas adversas cutáneas inducidas por carbamazepina que incluyen SJS, TEN, DRESS, o AGEP de menor gravedad y rash maculopapular.

Los datos existentes son insuficientes para respaldar una recomendación de evaluar la presencia del alelo HLA A*3101 en los pacientes antes de iniciar tratamiento con oxcarbazepina. En general, no se recomiendan pruebas de detección genética para los pacientes que actualmente toman Trileptal® debido a que el riesgo de SJS/TEN, AGEP, DRESS y rash maculopapular se limita en gran medida a los primeros meses de tratamiento, independientemente del estado de HLA-A*3101.

Limitación de las pruebas de detección genética

Los resultados de las pruebas de detección genética nunca deben sustituir la vigilancia clínica y el manejo del paciente apropiados. Muchos pacientes asiáticos HLA-B*1502 positivos y tratados con Trileptal® no desarrollarán SJS/TEN y los pacientes HLA-B*1502 negativos de cualquier etnia pueden, sin embargo, desarrollar SJS/TEN. Del mismo modo, los pacientes HLA-A*3101 positivos y tratados con Trileptal® no desarrollarán SJS, TEN, DRESS, AGEP o rash maculopapular y los pacientes HLA-A*3101 negativos de cualquier etnia pueden, sin embargo, desarrollar estas reacciones adversas cutáneas graves. No se ha estudiado el papel de otros factores posibles en el desarrollo de estas reacciones adversas cutáneas graves y su morbilidad, como por ejemplo dosis del antiepiléptico, adherencia al tratamiento, medicamentos concomitantes, comorbilidades, y el nivel de control dermatológico.

Información para profesionales de la salud

Si se realizan pruebas para determinar la presencia del alelo HLA-B*1502, se recomienda la "genotipificación de HLA B*1502" de alta resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-B*1502 y negativa si no se detecta ningún alelo HLA-B*1502. Del mismo modo, si se realizan pruebas para determinar la presencia del alelo HLA-A*3101, se recomienda la "genotipificación de HLA A*3101" de alta resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos HLA-A*3101 y negativa si no se detecta ningún alelo HLA-A*3101.

10

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzjan
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2508
ORIGINAL

Hiponatremia

Los niveles de sodio sérico por debajo de 125 mmol/L, usualmente asintomáticos y que no requieren ajuste terapéutico se han observado en un 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal®. La experiencia de los estudios clínicos muestra que los niveles de sodio sérico retornaron a los niveles normal cuando las dosis de Trileptal® fueron reducidas, discontinuadas o el paciente fue tratado en forma conservadora (restricción del aporte líquido). En pacientes con condiciones renales preexistentes asociadas con bajo sodio o en pacientes tratados concomitantemente con drogas que descienden el sodio (diuréticos, drogas asociadas con secreción inapropiada de hormona antidiurética(ADH)), los niveles de sodio sérico deben ser medidos antes de iniciar el tratamiento. De ahí en más los niveles de sodio sérico deben ser medidos después de dos semanas y después cada mes durante los primeros tres meses de tratamiento, o de acuerdo a las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo son de aplicación especial para los pacientes de edad avanzada. Para los pacientes que están en tratamiento con Trileptal® cuando se comienza con las drogas que disminuyen los niveles de sodio, se deben hacer los mismos controles. En general si aparecen síntomas clínicos sugerentes de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal® (Ver "REACCIONES ADVERSAS"), el control del sodio sérico debe ser considerado. Otros pacientes pueden tener las evaluaciones del sodio sérico como parte de sus estudios de rutina.

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca primaria e insuficiencia cardiaca secundaria deben ser pesados regularmente para determinar una posible retención de líquidos. En caso de retención de líquidos o de empeoramiento de la condición cardiaca se debe chequear el sodio sérico. Si se observa hiponatremia, la restricción de líquidos es una medida importante. Dado que oxcarbazepina puede provocar muy raramente alteraciones de la conducción cardiaca, los pacientes con trastornos pre-existentes de la conducción (p. ej. bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una supervisión cuidadosa.

Efectos hepáticos

Se han informado algunos casos raros de hepatitis, que en su mayoría se resolvieron favorablemente. En caso de sospecha de hepatitis, se debe considerar la discontinuación del Trileptal®.

Efectos hematológicos

Durante la farmacovigilancia se han notificado muy raramente casos de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal® (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Sin embargo, debido a la incidencia muy baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p. ej. enfermedad subyacente, comedicación), es imposible establecer una relación de causa y efecto.

Si aparecen signos de depresión medular importante, debe considerarse la suspensión del tratamiento.

Ideación y conducta suicida

Se han reportado ideación y conducta suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de los estudios clínicos aleatorizados controlados con placebo ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce.

Novartis Argentina S.A.
Firma: Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2508

ORIGINAL

Por ende los pacientes deben ser controlados en busca de signos de ideación y conducta suicida y considerarse el tratamiento apropiado. Deberá aconsejarse a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecieran signos de ideación o conducta suicida.

Las fármacos antiepilépticos (FAEs) pueden aumentar el riesgo de ideas o de comportamientos suicidas en los pacientes que toman estas drogas para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier FAE para cualquier indicación deben ser supervisados ante la posible aparición o empeoramiento de una depresión preexistente, los pensamientos o comportamientos suicidas y/o cualquier cambio inusual en humor o comportamiento.

En la evaluación de 199 estudios clínicos controlados por medio del meta-análisis de la FDA (23 de mayo de 2008) con 11 FAEs, utilizados para tratar epilepsia, trastorno bipolar, migraña y dolor neuropático, se detectó que los pacientes que los recibieron tuvieron el doble de riesgo de comportamiento o ideación suicida (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7).

Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con FAEs en los estudios y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de los FAEs sobre suicidio.

El médico que considere prescribir cualquier FAEs debe balancear ese riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada.

Las indicaciones para las cuales se prescriben FAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del aumento del riesgo de ideas y de comportamiento suicidas y se debe aconsejar de la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

Anticonceptivos hormonales

Se advertirá a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de Trileptal® y anticonceptivos hormonales podría afectar la eficacia de este tipo de anticonceptivos (Ver "Interacciones"). Si se usa Trileptal®, se aconsejan otros métodos no hormonales de anticoncepción.

Alcohol

Debido a un posible efecto sedante aditivo, los pacientes tratados con Trileptal® deben tener precaución al consumir alcohol.

Supresión del medicamento

Como con otras drogas antiepilépticas, la dosificación debe reducirse en forma gradual para minimizar el riesgo de precipitar convulsiones.

PRECAUCIONES

Interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gts. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado





2508

ORIGINAL

Inhibición Enzimática

Se evaluó oxcarbazepina en microsomas hepáticos humanos para determinar su capacidad de inhibir a las enzimas mayores del citocromo P450 responsables del metabolismo de otras drogas. Los resultados demuestran que oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo, (monohidroxiderivado, MHD) inhiben el CYP2C19. Por ende, podrían ocurrir interacciones cuando se coadministran altas dosis de Trileptal® con drogas que son metabolizadas por CYP2C19 (ej. Fenobarbital, fenitoína). En algunos pacientes tratados con Trileptal® y drogas metabolizadas por el CYP2C19, podría ser necesaria una reducción de las drogas coadministradas. En los microsomas hepáticos humanos oxcarbazepina o MHD tienen poca o ninguna función como inhibidores de las siguientes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11.

Inducción Enzimática

Oxcarbazepina y MHD inducen *in vitro e in vivo*, los citocromos CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas del calcio dihidropiridina, los anticonceptivos orales y drogas antiepilépticas (carbamazepina) resultando en menores concentraciones plasmáticas de estos productos. Este grado de disminución de las concentraciones plasmáticas también puede observarse con otros medicamentos cuyo metabolismo depende principalmente de las formas CYP3A4 y CYP3A5, por ejemplo algunos inmunosupresores como ciclosporina.

In vitro, oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de la UDP-glucuroniltransferasa y entonces, *in vivo* es poco probable que tenga un efecto en drogas que son eliminadas principalmente por conjugación a través de las UDP glucuroniltransferasas (p. ej.: ácido valproico, lamotrigina). Aún teniendo en cuenta el débil potencial inductor de oxcarbazepina y del MHD, puede ser necesaria una dosis más alta de las drogas que son metabolizadas concomitantemente por el CYP3A4 o por conjugación (UDPGT). En el caso de discontinuación del tratamiento con Trileptal®, puede ser necesaria una reducción de dosis de la medicación concomitante.

Los estudios de inducción conducidos con hepatocitos humanos confirman que oxcarbazepina y MHD son inductores débiles de las subfamilias de citocromos 2B y 3A4. Se desconoce el potencial de inducción de oxcarbazepina/MHD sobre otras isoenzimas CYP.

Drogas antiepilépticas

Las interacciones posibles de Trileptal® con otros fármacos antiepilépticos fueron evaluadas en estudios clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores del ABC y C_{min} medios se resume en el siguiente cuadro.

Reseña de las interacciones de los antiepilépticos con Trileptal®

Fármaco Antiepiléptico (FAE) coadministrado	Efecto de Trileptal® sobre el FAE. Concentración	Efecto del FAE sobre MHD. Concentración
Carbamazepina	Disminución 0-22%	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 14-15%	Disminución del 30-31%
Fenitoína	Aumento del 0-40%	Disminución del 29-35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0-18%

13

Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1153
Apoderado



ORIGINAL
2508

In vivo, los niveles plasmáticos de fenitoína aumentaron hasta un 40% cuando Trileptal® se administró en dosis superiores a 1200 mg/día. Por lo tanto, cuando se usen dosis de Trileptal® mayores que 1200 mg/día en politerapia, podría ser necesario disminuir la dosis de fenitoína (Ver "POSOLOGÍA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACIÓN"). El aumento del nivel de fenobarbital, sin embargo, es pequeño (15%) cuando éste se administra con Trileptal®.

Los inductores fuertes de las enzimas del citocromo P450 (por ejemplo carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos de MHD (29-40%).

No se observó autoinducción con Trileptal®.

Anticonceptivos orales

Trileptal® afecta a los dos compuestos, Etinilestradiol (EE) y Levonorgestrel (LNG) de un anticonceptivo oral. Los valores medios del Área Bajo la Curva (ABC) de EE y LNG disminuyeron entre un 48-52% y un 32-52% respectivamente. No se han efectuado estudios con otros anticonceptivos orales o en implante. Por ende, el uso de Trileptal® con anticonceptivos orales puede hacer que la contracepción sea inefectiva (Ver "ADVERTENCIAS").

Antagonistas del calcio

Tras la administración repetida de Trileptal®, los valores de ABC de felodipina disminuyeron en un 28%. Sin embargo, los niveles plasmáticos siguieron estando en la gama terapéutica recomendada. Por otro lado, verapamilo produjo una disminución del 20% de los niveles plasmáticos de MHD. Esta reducción en los niveles plasmáticos de MHD no se considera clínicamente importante.

Otras interacciones medicamentosas

Cimetidina, eritromicina y dextropropoxifeno no ejercieron ningún efecto sobre la farmacocinética de MHD, mientras que viloxazina produjo cambios menores en los niveles plasmáticos de MHD (en cantidades aproximadamente 10% mayores luego de la coadministración repetida). Los resultados con warfarina no mostraron evidencia de interacción con dosis únicas o repetidas de Trileptal®.

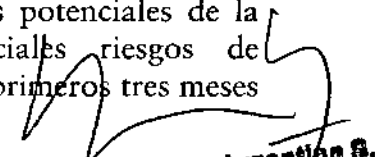
Embarazo y Lactancia

Embarazo

Los datos en un número limitado de embarazos indican que oxcarbazepina puede causar serios defectos de nacimiento (p. ej.: paladar hendido) cuando se administra durante el embarazo. En estudios con animales se observaron aumentos de la mortalidad embrionaria, retrasos del crecimiento y malformaciones con dosis tóxicas para la madre (ver "Datos de toxicidad preclínica").

En vista de esa información:

- Si las mujeres que reciben Trileptal® se embarazan o desean embarazarse, o si la necesidad de comenzar con Trileptal® comienza con el embarazo, los beneficios potenciales de la droga deben ser cuidadosamente sopesados contra los potenciales riesgos de malformaciones fetales. Esto es particularmente importante durante los primeros tres meses de embarazo.
- Se deben suministrar las dosis mínimas efectivas.


Novartis Argentina S.A.
Ferra, Sergio Iqitizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11
Apoderado



2508
ORIGINAL

- En mujeres en edad fértil, Trileptal® debe ser administrado como monoterapia, siempre que sea posible.
- Los pacientes deben ser aconsejados acerca de la posibilidad de incremento del riesgo de malformaciones y se les debe dar la oportunidad de estudio prenatal.
- Un tratamiento antiepiléptico eficaz no debe interrumpirse durante el embarazo porque la agravación de la enfermedad podría perjudicar a la madre y al feto.

Supervisión y prevención

Las drogas antiepilépticas pueden contribuir a deficiencias de ácido fólico, una causa posible de anomalía fetal. Se recomiendan suplementos de ácido fólico antes del embarazo y durante el mismo.

Debido a cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina, 10-monohidroxiderivado (MHD), puede disminuir gradualmente a lo largo del embarazo. Se recomienda que la respuesta clínica sea monitoreada cuidadosamente en mujeres que reciben Trileptal® durante el embarazo y debe considerarse la determinación de los cambios en las concentraciones plasmáticas para asegurarse de que se mantiene el control de las crisis durante el mismo. Debe también considerarse monitorear los niveles plasmáticos de MHD post parto, especialmente si la medicación fue aumentada durante el embarazo.

En el recién nacido

Se han informado trastornos en el sangrado en los recién nacidos causados por los agentes antiepilépticos. Como precaución se debe suministrar vitamina K como medida preventiva en las últimas semanas del embarazo y en el recién nacido.

Oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, atraviesan la placenta. En un caso, las concentraciones plasmáticas maternas y fetales de MHD fueron iguales.

Lactancia

Oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, se excretan en leche humana. Se halló una proporción de concentración en leche/plasma de 0,5 para ambos. Los efectos en el neonato expuesto a Trileptal® por esta vía son desconocidos. Por ende, Trileptal® no debería ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha asociado el uso de Trileptal® con reacciones adversas tales como mareos o somnolencia (Ver "REACCIONES ADVERSAS"). Por lo tanto, debe advertirse a los pacientes en tratamiento que su capacidad física y/o mental requerida para operar máquinas o conducir puede estar afectada.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son somnolencia, cefalea, mareos, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga, ocurriendo en más del 10% de los pacientes.

En los ensayos clínicos, los efectos adversos fueron generalmente leves a moderados en intensidad, de naturaleza transitoria y ocurrieron predominantemente al inicio del tratamiento.

El análisis del perfil de efectos adversos por sistema corporal se basa en los efectos adversos de los ensayos clínicos que se estimaron vinculados con Trileptal®. Además, se tomaron

Novartis Argentina S.A.
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2508
ORIGINAL

informes clínicamente relevantes sobre eventos adversos procedentes de los programas de distribución a pacientes individualizados y de la experiencia ulterior a la comercialización. Las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia, siguiendo el siguiente criterio: *muy frecuentes*: $\geq 1/10$; *frecuentes*: $\geq 1/100 - < 1/10$; *poco frecuentes*: $\geq 1/1000 - < 1/100$; *raras*: $\geq 1/10000 - < 1/1000$; *muy raras*: $< 1/10000$, incluidos los casos aislados.

<p>Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Poco frecuentes</i> <i>Muy raros</i></p>	<p>Leucopenia. Depresión medular, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, neutropenia, trombocitopenia.</p>
<p>Trastornos del sistema inmunológico <i>Muy raros</i></p>	<p>Hipersensibilidad (incluida hipersensibilidad multiorgánica) caracterizada por manifestaciones como exantema o fiebre. La hipersensibilidad puede afectar otros órganos o sistemas como la sangre y el sistema linfático (p.ej. eosinofilia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), el sistema hepático (p.ej. valores anormales de las pruebas de la función hepática, hepatitis), los músculos y articulaciones (p.ej. inflamación articular, mialgia, artralgia), el sistema nervioso (p.ej. encefalopatía hepática), los riñones (p.ej. proteinuria, nefritis intersticial, insuficiencia renal), los pulmones (p.ej., disnea, edema pulmonar, asma, broncospasmos, neumonía intersticial). Edema angioneurótico, reacciones anafilácticas.</p>
<p>Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes</i> <i>Muy raros</i></p>	<p>Hiponatremia. Hiponatremia acompañada de signos y síntomas como convulsiones, confusión, alteración del conocimiento, encefalopatía (ver otras reacciones adversas en "Trastornos del sistema nervioso"), trastornos visuales (p. ej. visión borrosa), vómitos, náuseas, deficiencia de ácido fólico. Hipotiroidismo.</p>
<p>Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes</i></p>	<p>Estado de confusión, depresión, apatía, agitación (p. ej. nerviosismo), inestabilidad afectiva.</p>
<p>Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i></p>	<p>Somnolencia, cefalea, mareos. Ataxia, temblor, nistagmo, trastornos de la atención, amnesia.</p>
<p>Trastornos oculares <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i></p>	<p>Diplopía. Visión borrosa, trastornos visuales.</p>
<p>Trastornos del oído y del laberinto</p>	


5 16

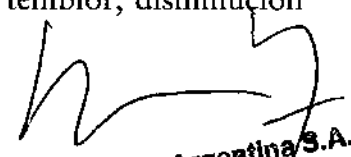
[Handwritten Signature]
Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

<i>Frecuentes</i>	Vértigo.
Trastornos cardiacos <i>Muy raros</i>	Arritmia, bloqueo auriculoventricular.
Trastornos vasculares <i>Muy raros</i>	Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Náuseas, vómitos. Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal. Pancreatitis y/o niveles elevados de lipasa y/o amilasa pancreática.
Trastornos hepato biliares <i>Muy raros</i>	Hepatitis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes</i> <i>Poco frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Exantema, alopecia, acné. Urticaria. Edema angioneurótico, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), eritema multiforme.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo <i>Muy raros</i>	Lupus eritematoso sistémico.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i>	Cansancio. Astenia.
Pruebas complementarias <i>Poco frecuentes</i>	Elevaciones de las enzimas hepáticas y de las concentraciones sanguíneas de fosfatasa alcalina.

Muy raramente puede desarrollarse hiponatremia clínicamente significativa (Sodio < 125 mmol/L) durante el uso de Trileptal®. Esto ocurre generalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento con Trileptal®, aunque hubieron pacientes quienes desarrollaron por primera vez un sodio sérico <125 mmol/L más de un año después de iniciar el tratamiento (Ver "ADVERTENCIAS").

En estudios clínicos con niños de entre 1 mes y menos de 4 años de edad, el evento adverso más comúnmente reportado fue la somnolencia, ocurriendo en el 11% de los pacientes aproximadamente. Los eventos adversos que ocurrieron con una incidencia de ≥ 1% - < 10% (frecuentes) fueron: ataxia, irritabilidad, vómitos, letargo, fatiga, nistagmo, temblor, disminución del apetito e incremento del ácido úrico en sangre.

 17


Novartis Argentina S.A.
 Perm. Sergio Imitizian
 Glo. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



2508

ORIGINAL

Reacciones adversas (*de frecuencia desconocida*) procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica

Las siguientes reacciones adversas provienen de reportes espontáneos y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Trileptal®. Como dichas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por eso se considera "desconocida". Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase se presentan en orden de gravedad decreciente.

Trastornos del sistema inmunitario

Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas generales (DRESS).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP).

Trastornos osteomusculares, del tejido conjuntivo y óseos

Ha habido notificaciones de densidad mineral ósea reducida, osteopenia, osteoporosis y de fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Trileptal®. No se ha identificado aún el mecanismo por el que oxcarbazepina afecta al metabolismo del hueso.

SOBREDOSIFICACION

Se han registrado casos aislados de sobredosificación. La dosis máxima alguna vez tomada fue de aproximadamente 24000 mg. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento sintomático. Entre los síntomas de intoxicación se han señalado somnolencia, mareo, náusea, vómitos, hipercinesia, hiponatremia, ataxia y nistagmo. No existe un antídoto específico para los casos de sobredosis con Trileptal®. Los pacientes que sufren una intoxicación deben ser tratados sintomáticamente, eliminando la droga por medio del lavado gástrico y/o inactivando la droga mediante la administración de carbón activado.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto con atención antes de comenzar a tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo entregue a nadie más ni lo utilice para alguna otra enfermedad.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta severamente, o si Ud. aprecia cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.



2508

ORIGINAL

Contenidos del prospecto para el paciente

1. ¿Qué es Trileptal® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Trileptal®
3. ¿Cómo tomar Trileptal®?
4. Posibles efectos secundarios.

¿Qué es Trileptal® y para qué se utiliza?

Trileptal® se presenta en comprimidos recubiertos y suspensión oral. La suspensión oral tiene un ligero color blanquecino a marrón rojizo. La decoloración de la suspensión oral a un color marrón ligeramente rojizo es normal y no afecta a la calidad del producto.

Trileptal® pertenece al grupo de medicamentos denominados anticonvulsivantes o antiepilépticos (medicamentos para tratar la epilepsia).

Los antiepilépticos como Trileptal® son el tratamiento estándar para la epilepsia.

Los pacientes con diagnóstico de epilepsia han sufrido crisis reiteradas, o convulsiones. Las convulsiones suceden debido a una falla temporal en el sistema eléctrico del cerebro. Normalmente, las células del cerebro coordinan los movimientos del cuerpo enviando señales a los músculos a través de los nervios de manera organizada y ordenada. En la epilepsia, las células del cerebro emiten demasiadas señales en forma desordenada. El resultado puede ser la actividad muscular descoordinada que se denomina crisis epiléptica. Trileptal® actúa manteniendo bajo control las células nerviosas "hiperexcitadas" del cerebro, y de este modo suprime o reduce la frecuencia de dichas convulsiones.

Existen dos clases principales de crisis epilépticas: generalizadas y parciales.

Las crisis generalizadas involucran un área amplia del cerebro, causan pérdida del conocimiento y pueden afectar todo el cuerpo. Existen dos tipos principales de crisis generalizadas: crisis tónico-clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (pequeño mal).

Las crisis parciales involucran un área limitada del cerebro (es decir, tienen origen focal), pero pueden extenderse a todo el cerebro y causar una convulsión tónico-clónica generalizada. Existen dos tipos de crisis parciales, simples y complejas. En las crisis parciales simples, el paciente permanece consciente, mientras que en las complejas los pacientes sufren alteración de la conciencia.

Trileptal® se usa para tratar las crisis parciales y las crisis tónico-clónicas generalizadas.

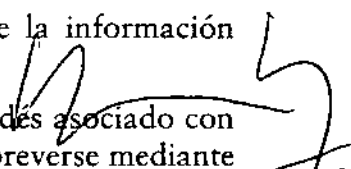
Comúnmente, el médico intentará hallar el medicamento que actúe mejor, pero, cuando la epilepsia es más grave, puede ser necesaria una combinación de dos o más medicamentos para controlar las convulsiones. Trileptal® puede usarse solo (es decir, como monoterapia) o combinado con otros antiepilépticos.

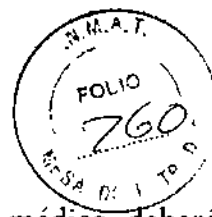
Antes de tomar Trileptal®

Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico, aunque difieran de la información incluida en este prospecto.

El riesgo de reacciones cutáneas serias en pacientes de origen chino Han o tailandés asociado con oxcarbazepina, carbamazepina o compuestos químicamente relacionados puede preverse mediante

19


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzián
Cto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado



2508
ORIGINAL

el análisis de una muestra de sangre de estos pacientes. Su médico deberá informarle si es necesario realizar un análisis de sangre antes de tomar Trileptal®.

No tome Trileptal®

- Si es alérgico (hipersensible) a oxcarbazepina (sustancia activa de Trileptal®) o a cualquier otro componente de Trileptal® listado al principio de este prospecto.

Tenga especial cuidado con Trileptal®

- Si alguna vez presentó **sensibilidad inusual** (erupción o cualquier otro signo de alergia) a carbamazepina o a cualquier otro medicamento. Si es alérgico a carbamazepina, existe una posibilidad de aproximadamente 1 en 4 (25 %) de que también pueda tener una reacción alérgica a oxcarbazepina (Trileptal®).
- Si tiene una **enfermedad renal**.
- Si tiene una **enfermedad hepática seria**.
- Si está tomando **diuréticos** (medicamentos usados para ayudar a los riñones a eliminar la sal y el agua mediante el aumento de la cantidad de orina producida).
- Si tiene una **enfermedad cardíaca**, falta de aire y/o hinchazón de los pies o las piernas por acumulación de líquido.
- Si sabe que su nivel de sodio en sangre es bajo.
- Si está tomando otros medicamentos (ver **Uso de otros medicamentos**).
- Si es mujer y está tomando **anticonceptivos hormonales**, Trileptal® puede hacer que el anticonceptivo no sea efectivo. Por lo tanto, deberá usar un método anticonceptivo diferente o adicional durante el tratamiento con Trileptal®. Esto deberá ayudar a prevenir un embarazo no deseado. Informe a su médico de inmediato si tiene sangrado vaginal o manchado irregular. Si tiene alguna pregunta al respecto, consulte a su médico o profesional de la salud.

Si cualquiera de los anteriores es su caso, informe a su médico antes de tomar Trileptal®.

Si tiene cualquiera de los siguientes síntomas después de comenzar a tomar Trileptal®, informe a su médico de inmediato o concurra a la sala de emergencias del hospital más cercano:

- Si se produce una **reacción alérgica** como hinchazón de labios, párpados, rostro, garganta, boca, o problemas para respirar repentinos, fiebre con glándulas inflamadas (inflamación de los ganglios linfáticos), erupción o formación de ampollas en la piel (ver **Posibles efectos adversos**).
- Si tiene **reacciones cutáneas serias** como por ejemplo erupción, enrojecimiento, formación de ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel, acompañadas de fiebre (ver **Posibles efectos adversos**). Estas reacciones pueden ser más frecuentes en pacientes de algunos países asiáticos (por ej. Taiwán, Malasia y Filipinas) y en pacientes de ascendencia china.
- Si nota síntomas indicadores de **hepatitis**, como ictericia (amarillentamiento de la piel y de los ojos).
- Si nota síntomas indicadores de **trastornos de la sangre** como por ejemplo cansancio, falta de aire al hacer ejercicio, palidez, dolor de cabeza, escalofríos, mareos, infecciones frecuentes con desarrollo de fiebre, dolor de garganta, llagas en la boca, sangrado o hematomas más frecuentes de lo normal, sangrado nasal, manchas rojizas o moradas, o manchas inexplicables en la piel.
- Si en algún momento tiene **pensamientos de causarse daño o suicidarse**. Un pequeño número de personas tratadas con antiepilépticos han tenido dichos pensamientos o comportamientos.

20

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gts. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado

Si tiene los siguientes síntomas después de comenzar a tomar Trileptal®, informe a su médico lo antes posible:

- Si tiene latidos cardíacos rápidos o inusualmente lentos.

No interrumpa su tratamiento con Trileptal® sin consultar antes al médico. Para evitar un agravamiento repentino de sus crisis, no interrumpa la medicación abruptamente.

Uso de Trileptal® con alimentos y bebidas

Trileptal puede tomarse con o sin las comidas. El alcohol puede aumentar los efectos sedantes de Trileptal. En la medida de lo posible, evite tomar alcohol y consulte a su médico.

Trileptal® y pacientes de edad avanzada

Trileptal® puede usarse en personas mayores de 65 años.

Trileptal® y niños

Trileptal® puede usarse en niños de 1 mes de vida en adelante.

Embarazo

Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada.

Es importante controlar las crisis epilépticas durante el embarazo. Sin embargo, puede haber riesgos para su bebé si toma antiepilépticos durante el embarazo. Su médico le informará los beneficios y los posibles riesgos involucrados y la ayudará a decidir si debe tomar Trileptal® o no.

No interrumpa su tratamiento con Trileptal® durante el embarazo sin consultar antes a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicación durante el embarazo.

Lactancia

La sustancia activa de Trileptal® se excreta en la leche materna. Esto podría causar efectos adversos en los lactantes. Por lo tanto, no deberá usar Trileptal® durante el período de lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicación durante el período de lactancia.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Es importante que consulte a su médico si puede conducir un vehículo u operar maquinaria, porque Trileptal® puede causar somnolencia o mareos.



2508
ORIGINAL

Información importante sobre algunos de los componentes de la suspensión oral de Trileptal®

Un ml de suspensión oral Trileptal® contiene 175 mg de sorbitol. Cuando se toma de acuerdo a la posología recomendada, la dosis máxima diaria contiene 7 g de sorbitol. El sorbitol puede producir molestias en el estómago y diarrea. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Trileptal® suspensión oral contiene etanol (alcohol), menos de 100 mg por dosis.

Trileptal® suspensión oral contiene parahidroxibenzoatos que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico sobre cualquier otra medicación que esté recibiendo o haya recibido recientemente, incluso los medicamentos de venta sin receta. Esto corresponde especialmente a:

- Anticonceptivos hormonales (ver **Tenga especial cuidado con Trileptal®**).
- Otros antiepilépticos (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital o fenitoína).
- Felodipina (tipo de medicamento utilizado para tratar la presión arterial elevada).
- Medicamentos que reducen el nivel de sodio en la sangre, por ej., diuréticos (utilizados para ayudar a los riñones a eliminar la sal y el agua mediante el aumento de la cantidad de orina producida).
- Medicamentos que controlan el sistema inmunológico del organismo (como ciclosporina).

¿Cómo usar Trileptal®?

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le proporcione su médico y farmacéutico, aunque difieran de las que figuran en este prospecto.

¿Qué cantidad tomar?

Suspensión oral:

La dosis que su médico le recete debe estar en mililitros (ml) y no en miligramos (mg). Esto es importante porque la jeringa de dosificación oral que se utiliza para retirar la dosis correcta del frasco está graduada en ml. Si su receta está en mg, póngase en contacto con su médico o farmacéutico.

Dosis para adultos

Tome su medicamento exactamente como le recomiende su médico o farmacéutico.

Trileptal® deberá tomarse dos veces al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, a menos que su médico le indique lo contrario. Tomar los comprimidos a la misma hora todos los



2508 ORIGINAL

días tendrá el mejor efecto para controlar la epilepsia. También lo ayudará a recordar cuándo tomar el o los comprimidos o la suspensión oral.

La dosis inicial usual de Trileptal® en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) es de 600 mg (10 ml) por día. Tome un comprimido de 300 mg dos veces ó 5 ml de la suspensión oral al día o dos comprimidos de 150 mg dos veces al día. Esta dosis podrá incrementarse gradualmente si fuera necesario hasta obtener los mejores resultados. Las dosis de mantenimiento son usualmente de 600 mg (10 ml) a 2400 mg (40 ml) por día. La dosis máxima puede llegar, en casos excepcionales, a 4200 mg (70 ml) diarios.

La dosis de Trileptal® es la misma si se administra con otro antiépiléptico.

La dosis inicial en pacientes con enfermedad renal (deterioro de la función renal) es la mitad de la dosis inicial usual.

Dosis para niños

Su médico calculará la dosis para niños, la cual depende del peso de su hijo. La dosis inicial es de 8 a 10 mg por Kg de peso corporal por día administrada en dos dosis divididas. Por ejemplo, un niño de 30 Kg iniciaría el tratamiento con un comprimido de 150 mg ó 2,5 ml de la suspensión oral dos veces al día. Si fuera necesario, la dosis podrá incrementarse gradualmente hasta obtener los mejores resultados. La dosis de mantenimiento usual para un niño es de 30 mg por Kg de peso corporal por día. La dosis máxima para un niño es de 60 mg por Kg de peso corporal por día.

¿Cómo se debe tomar Trileptal®?

Comprimidos Recubiertos

Tomar los comprimidos con un poco de agua. Si fuera necesario, los comprimidos pueden partirse por la mitad para facilitar la toma. Para niños muy pequeños que no pueden ingerir comprimidos existe una suspensión oral disponible. Por favor, consulte a su médico o farmacéutico.

Suspensión Oral

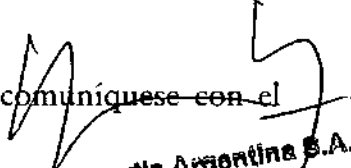
Agitar bien el envase antes de su uso. Preparar la dosis de suspensión oral inmediatamente después. La dosis puede tomarse directamente de la jeringa para administración oral o se pueden mezclar en un vaso pequeño de agua justo antes de la administración. Mezclar y beber toda la mezcla de inmediato (ver "Instrucciones de uso" al final de este prospecto).

¿Cuándo y durante cuánto tiempo se debe tomar Trileptal®?

Su médico le informará cuánto tiempo durará su tratamiento o el tratamiento de su hijo con Trileptal®. La duración del tratamiento se basa en el tipo de epilepsia que usted o su hijo tenga; para controlar las convulsiones puede ser necesario el tratamiento continuo durante muchos años. No cambie la dosis ni interrumpa el tratamiento sin consultar al médico.

Si toma más Trileptal® del que debería

Si tomó más comprimidos de Trileptal® que los indicados por su médico, comuníquese con el hospital más cercano o con su médico de inmediato.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



ORIGINAL

2508

Si olvida tomar Trileptal®

Si sólo olvidó una dosis, tómela en cuanto lo recuerde. Sin embargo, si es la hora de su próxima dosis, no tome la dosis omitida. Simplemente retome el esquema de dosis habitual. No duplique la dosis en ningún momento.

Si no está seguro u olvidó tomar varias dosis, comuníquese con su médico.

4 Posibles efectos adversos

Al igual que la mayoría de los medicamentos, Trileptal® puede tener efectos adversos además de los efectos beneficiosos. Con frecuencia, los efectos adversos son leves y suelen ocurrir al inicio del tratamiento, y normalmente disminuyen en forma gradual con el tiempo.

Algunos efectos podrían ser serios

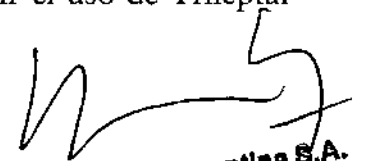
Informe a su médico de inmediato o concurra a la sala de emergencias del hospital más cercano si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos:

- Hinchazón de labios, párpados, rostro, garganta, o boca, acompañada de dificultad para respirar, hablar o tragar (signos de reacciones anafilácticas y angioedema) u otros signos de reacciones de hipersensibilidad como por ejemplo erupción cutánea, fiebre y dolor en músculos y articulaciones.
- Ampollamiento grave de la piel y/o las membranas mucosas de labios, ojos, boca, fosas nasales o genitales (signos de reacción alérgica seria).
- Cansancio, falta de aire al realizar ejercicios, palidez, dolor de cabeza, escalofríos, mareos, infecciones frecuentes con desarrollo de fiebre, dolor de garganta, llagas bucales, sangrados o hematomas más frecuentes de lo normal, sangrado nasal, manchas rojizas o moradas, o manchas inexplicables en la piel (signos de disminución en el número de plaquetas en la sangre o disminución en el número de células de la sangre).
- Erupción con manchas rojas principalmente en el rostro, que puede acompañarse de fatiga, fiebre, náuseas, pérdida del apetito (signos de lupus eritematoso sistémico).

Letargo, confusión, espasmos musculares o agravamiento significativo de las convulsiones (síntomas que pueden estar vinculados con niveles bajos de sodio en la sangre) (ver **Tenga especial cuidado con Trileptal®**).

- Síntomas similares a la gripe con ictericia (signos de hepatitis).
- Dolor abdominal superior, vómitos, pérdida del apetito (signos de pancreatitis).
- Aumento de peso, cansancio, caída del cabello, debilidad muscular, sensación de frío (signos de hipotiroidismo).
- En niños muy pequeños (de 1 mes de vida a menos de 4 años): letargo, disminución del apetito e irritabilidad.

Los signos arriba mencionados son efectos adversos potencialmente serios que pueden requerir tratamiento médico urgente. El médico también decidirá si debe interrumpir el uso de Trileptal® de inmediato y cómo continuar con su atención médica en el futuro.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Otros efectos adversos

Si ocurre cualquiera de los siguientes efectos adversos, informe a su médico lo antes posible porque pueden requerir atención médica.

Frecuentes (entre 1 y 10 cada 100 personas): temblor; problemas de coordinación; movimiento involuntario de los ojos; sensación de ansiedad y nerviosismo; sensación de depresión.

Muy raros (menos de 1 cada 10.000 personas): latidos cardíacos irregulares o ritmo cardíaco muy rápido o lento.

Informe a su médico si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos y si le preocupan:

Muy frecuentes (10 o más de cada 100 personas): cansancio; dolor de cabeza; mareos; somnolencia; náuseas; vómitos; visión doble.

Frecuentes: debilidad; problemas de memoria; dificultad para concentrarse; apatía; agitación; confusión; visión borrosa; estreñimiento; diarrea; dolor estomacal (abdominal); acné; caída del cabello; alteración del equilibrio.

A muy rara vez, Trileptal estuvo asociado con presión arterial alta y deficiencia de vitamina B9 (ácido fólico). Algunos de los signos de deficiencia de vitamina B9 son: diarrea, sensación de depresión y signos de disminución en el número de células sanguíneas (ver subsección "Algunos efectos adversos podrían ser serios").

Estos efectos adversos de Trileptal® usualmente son leves a moderados. En su mayoría, estos efectos son transitorios y suelen disminuir en el tiempo.

Se informaron enfermedades óseas que incluyen osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento del hueso) y fracturas en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con Trileptal®.

Si nota algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

INSTRUCCIONES DE USO PARA LA SUSPENSIÓN ORAL

Por favor, lea atentamente estas instrucciones para el uso correcto del sistema de dosificación del producto.

Sistema de dosificación del producto

Existen tres partes en este sistema:



1. Un adaptador plástico para introducir en el cuello del frasco la primera vez que usted abre el frasco.

Este adaptador debe permanecer siempre dentro del frasco.

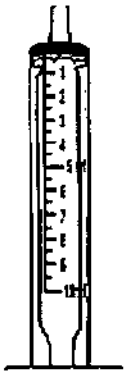
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11621
Apoderado



25.08 ORIGINAL



2. Un frasco conteniendo la suspensión, con tapa a prueba de niños. Vuelva a tapar el frasco luego de cada uso.



3. Una jeringa dosificadora para uso oral apta para el adaptador plástico, a fin de succionar la dosis prescrita de medicación.

Preparando el Frasco

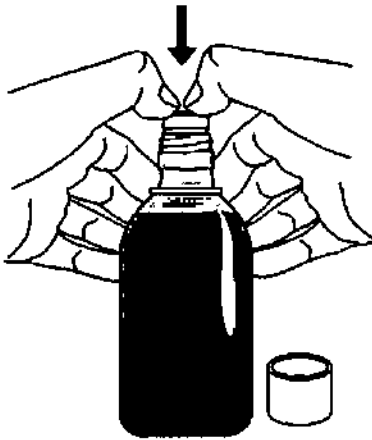


1. Agite el frasco por al menos 10 segundos.
2. Retire la tapa a prueba de niños empujándola firmemente hacia abajo y girando la misma en sentido contrario a la agujas del reloj (como se muestra en la tapa).

Nota: Mantenga la tapa cerca para poder cerrar el frasco luego de cada uso.

26


Novartis Argentina S.A.
Farm. Giorgio Imirtzian
Ofic. de Asuntos Regulatorios
Coordinador Técnico - M.N. 11521
Apoderado



3. Mantenga el frasco abierto sobre una mesa e introduzca firmemente el adaptador plástico dentro del cuello del frasco tanto como le sea posible.

4. Coloque la tapa para asegurarse que el adaptador ha quedado completamente introducido dentro del cuello del frasco.

Nota: Puede que no le sea posible introducir completamente el adaptador dentro del cuello del frasco, pero este será forzado una vez que usted cierre el frasco con la tapa.

Ahora el frasco está listo para usar con la jeringa. El adaptador plástico siempre debe permanecer dentro del frasco.

Para administrar una dosis, por favor preste atención a las siguientes instrucciones.

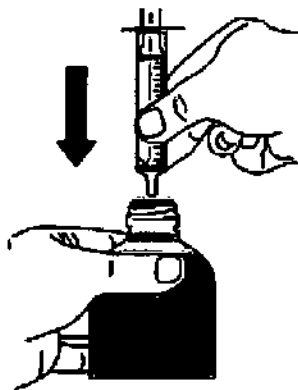
Tomando la suspensión oral



La suspensión puede ser ingerida directamente desde la jeringa o puede mezclarse con un poco de agua en un vaso.

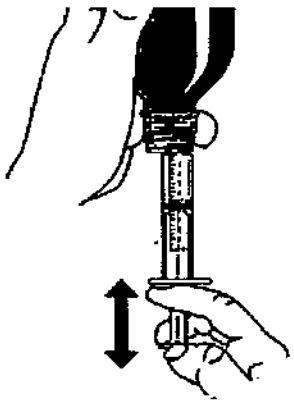
1. Agite bien el frasco. Inmediatamente después, prepare la dosis.

2. Para abrir el frasco, presione y gire la tapa a prueba de niños (Nota: Siempre tape el frasco luego de cada uso)

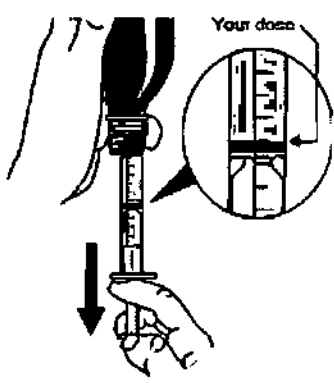


3. Asegúrese de que el émbolo esté completamente dentro de la jeringa.

4. Sostenga el frasco e introduzca firmemente la jeringa dentro del adaptador plástico.



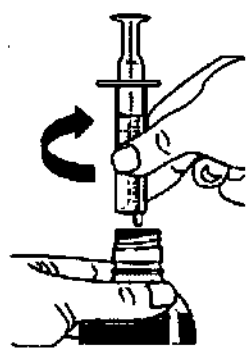
5. Una vez introducida la jeringa, invierta cuidadosamente el frasco hacia abajo.



6. Tire suavemente del émbolo a fin de que la suspensión llene la jeringa. Empuje el émbolo y quite cualquier burbuja de aire que pueda haber quedado dentro de la jeringa.

7. Para retirar la dosis prescrita tire suavemente del émbolo hacia abajo hasta que la parte superior del anillo negro del mismo llegue hasta la marca que indica la cantidad prescrita.

Nota: Si la dosis prescrita es mayor a lo que puede medir la jeringa, deberá volver a cargar la jeringa para completar la dosis.



8. Gire cuidadosamente el frasco hacia arriba. Retire la jeringa del adaptador plástico girándola suavemente. El adaptador plástico debe permanecer en el frasco.



9. La suspensión oral puede ser ingerida directamente desde la jeringa (el paciente debe estar sentado correctamente y el émbolo debe ser empujado suavemente para permitir al paciente deglutir la misma). Alternativamente, la dosis puede mezclarse con un poco de agua en un vaso antes de la administración. Revolver y tomar completamente la mezcla.

10. Tape el frasco con la tapa a prueba de niños luego de su uso.

11. Limpieza: Luego de su uso, limpie la parte externa de la jeringa con un trapo limpio y seco.

[Handwritten signature]
Novartis Argentina S.A.
Frm. Sergio Imirtzin
Gto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

2508



PRESENTACIONES

Trileptal® Comprimidos recubiertos 300 y 600 mg: Envases conteniendo: 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos. Hospitalario: Envases conteniendo 100 y 500 comprimidos recubiertos.

Trileptal® Comprimidos recubiertos 150 mg: Envases conteniendo: 20, 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos. Hospitalario: Envases conteniendo 100 y 500 comprimidos recubiertos.

Trileptal® Suspensión oral: Frascos por 100 ml, 120 ml y 250 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Trileptal® Comprimidos recubiertos: Conservar a una temperatura menor a 30°C. Proteger de la humedad.

Trileptal® Suspensión oral: Conservar a una temperatura menor a 30°C. Proteger de la luz. Una vez abierto el envase, podrá utilizarse durante 7 semanas.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 38.877.

Trileptal® Comprimidos Recubiertos: Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Torre Annunziata (NA), Italia.

Trileptal® Suspensión Oral: Elaborado en: Delpharm S.A.S., Hunningue, Francia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 12-02-2013

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado