



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12528-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 11 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-003637-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003637-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS AG representada en el país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: TRILEPTAL / OXCARBACEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, OXCARBACEPINA 300 mg y 600 mg – SOLUCIÓN ORAL OXCARBACEPINA 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, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-25442013-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-

2017-25441982-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada:
TRILEPTAL / OXCARBACEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS, OXCARBACEPINA 300 mg y 600 mg – SOLUCIÓN ORAL
OXCARBACEPINA 6 g / 100 ml, propiedad de la firma NOVARTIS AG representada en el
país por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

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

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-003637-17-6

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.11 09:33:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.11 09:33:18 -03'00'



ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

TRILEPTAL®
OXCARBAZEPINA

Comprimidos recubiertos
Suspensión Oral

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Oxcarbazepina.....300 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,60 mg; celulosa microcristalina 65,60 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 15,751 mg; crospovidona 20,00 mg; estearato de magnesio 4,40 mg; talco 5,323 mg; dióxido de titanio (E171) 1,497 mg; polietilenglicol 8000 1,331 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,499 mg.

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Oxcarbazepina.....600 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal 3,20 mg; crospovidona 40,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 35,364 mg; estearato de magnesio 8,80 mg; celulosa microcristalina 131,20 mg; talco 1,859 mg; polietilenglicol 4000 1,859 mg; dióxido de titanio 3,655 mg; óxido de hierro rojo 0,052 mg; óxido de hierro negro 0,011 mg.

Cada 100 mL de suspensión oral contiene:

Oxcarbazepina 6 g
Excipientes: propilparabeno 0,03g; sacarina sódica 0,05g; ácido sórbico 0,05g; estearato de polietilenglicol 400 0,10g; metilparabeno 0,12g; aroma amarillo limón-ciruela 0,25g; ácido ascórbico 1g; celulosa dispersable 1,5g; propilenglicol 2,5g; sorbitol 70% (no cristalizante) 25g; agua deionizada c.s.p. 100mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico. Código ATC N03A F02.

INDICACIONES

Trileptal® está indicado en adultos y niños de 1 mes de edad o más, para el tratamiento de:

- Crisis epilépticas parciales (incluyendo las de tipo simple, compleja y con generalización secundaria),
- Crisis tónico-clónicas generalizadas.

[Handwritten signature]
 IF-2017-2544201-Argentina S.A.
 Novartis Argentina S.A. DERM#ANMAT
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Director Técnico - M.N. 11521
 Apoderado
 página 1 de 2

246

ORIGINAL

Trileptal® está indicado como droga antiepiléptica de primera línea para ser utilizado en monoterapia o terapia combinada.

Trileptal® puede sustituir a otras drogas antiepilépticas cuando el tratamiento en curso no logre dominar las crisis epilépticas (ver "Estudios clínicos").

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Trileptal® es un agente antiepiléptico que ejerce su actividad farmacológica mediante el metabolito MHD de oxcarbazepina (ver "Farmacocinética", "Biotransformación/Metabolismo"). 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.

Farmacodinamia

Oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, son anticonvulsivantes potentes y eficaces en animales. Protegen a los roedores de las crisis tónico-clónicas 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 monos de la India con implantes de aluminio. No se observó tolerancia (es decir, atenuación de la actividad anticonvulsivante) en las crisis tónico-clónicas cuando los ratones y las ratas fueron tratados diariamente por espacio de 5 días o 4 semanas, respectivamente, con oxcarbazepina o MHD.

Farmacocinética

Absorción

Tras la administración de comprimidos recubiertos 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 a varones voluntarios sanos en ayunas, los valores medios de C_{máx} de MHD fueron de 34 micromoles/L, con t_{máx} medio correspondiente de 4,5 horas.

Tras una dosis única de 600 mg de Trileptal® suspensión oral a voluntarios varones sanos en ayunas, el valor medio de la C_{máx} de MHD fue de 24,9 micromoles/L, y un t_{máx} medio de 6 horas.

Las formulaciones de comprimidos recubiertos y suspensión oral de oxcarbazepina son bioequivalentes dado que la relación media geométrica (intervalo de confianza del 90%) de una sola dosis y el estado de equilibrio de C_{máx} y ABC (Área bajo la curva) de MHD, estuvo en el rango de 0,85-1,06.

En un estudio de balance de masas 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.

Los alimentos no afectan la tasa y grado de absorción de oxcarbazepina; por consiguiente, Trileptal® puede ser administrado con o sin alimentos (ver "POSOLÓGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzioros
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Aprobado
página 2 de 23

ORIGINAL



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/Metabolismo

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.

Linealidad/No-linealidad

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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

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.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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

ORIGINAL
ANMAT
248

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.

Embarazo

Debido a cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles de MHD pueden disminuir gradualmente a lo largo del mismo (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA").

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

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 pacientes de edad avanzada.

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 tónico-clónicas.

Dos estudios con control de la dosis en los que se remplazaron diversas drogas antiepilépticas (carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y valproato) por la monoterapia con Trileptal® confirman la eficacia de éste último. Se efectuaron 2 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 ciego del evaluador comparó 2 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 1 o 2 drogas antiepilépticas co-

Novartis Argentina SA
Farm. Sergio Simán
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aprobado

administradas. 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 significativa a favor de la dosis de Trileptal® de 60 mg/Kg/día.

Un estudio ciego del evaluador comparó 2 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 2 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 otras drogas antiepilépticas 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 tónico-clónicas 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.

Inmunotoxicidad

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

Mutagenicidad

Oxcarbazepina aumentó las frecuencias de mutación en una prueba de Ames *in vitro* en ausencia de activación metabólica en una de cinco cepas bacterianas. Oxcarbazepina y MHD produjeron aumentos en las aberraciones y/o poliploidía en el ensayo de ovario de hámster chino *in vitro*, en ausencia de activación metabólica cromosómica. El MHD fue negativo en el test de Ames, y no se encontró actividad mutagénica o clastogénica con oxcarbazepina o MHD en células de hámster chino V79 *in vitro*. Oxcarbazepina y MHD fueron negativos para los efectos clastogénico o aneugénico (formación de micronúcleos), en un ensayo *in vivo* de médula ósea en ratas.

Carcinogenicidad

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 totalmente, pero podría estar relacionado con el aumento de los niveles de estradiol específicos para la rata. La relevancia clínica de estos tumores no es clara.

Toxicidad reproductiva

Para toxicidad reproductiva, ver "EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD FÉRTIL"

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Trileptal® puede usarse tanto en régimen monoterapéutico como en combinación con otras drogas antiepilépticas. En mono y politerapia, el tratamiento con Trileptal® debe iniciarse con una dosis clínicamente efectiva dividida en 2 tomas (ver "Estudios clínicos"). La dosis debe aumentarse de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

Cuando Trileptal® sustituya a otras drogas antiepilépticas, la dosis de la(s) droga(s) antiepiléptica(s) concomitante(s) deberá ser reducida gradualmente al comienzo del tratamiento con Trileptal®. Durante la terapia combinada, como la carga total de la droga antiepiléptica del paciente aumenta, podría ser necesario disminuir la dosis de droga(s) antiepiléptica(s) concomitante(s) y/o aumentar la dosis de Trileptal® más lentamente (ver "Interacciones").

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos son bioequivalentes y pueden intercambiarse a iguales dosis (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES").

Suspensión Oral

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

Tabla 1 - Dosis en mg vs. mililitros

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

Novartis Argentina S.A.
 IF-2017-2544203-Exp. Der. Reg. MAT
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Dosis en miligramos (mg)	Dosis en mililitros (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

Monitoreo terapéutico del fármaco

El efecto terapéutico de oxcarbazepina se ejerce principalmente a través del metabolito activo 10-monohidroxiderivado (MHD) de oxcarbazepina (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

No se justifica la supervisión sistemática de la concentración plasmática de oxcarbazepina o de MHD. No obstante, se puede considerar la posibilidad de supervisar la concentración plasmática de MHD durante la terapia con Trileptal® a fin de descartar la falta de cumplimiento terapéutico o en situaciones en las que quepa esperar una alteración de la depuración de MHD, a saber:

- Disfunción renal (Ver POSOLOGÍA EN LA DISFUNCIÓN RENAL).
- Embarazo (Ver EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA y CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES).
- Uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas (Ver INTERACCIONES).

En cualquiera de tales situaciones se puede ajustar la dosis de Trileptal® (según la concentración plasmática valorada 2-4 horas después de la administración) para mantener la concentración plasmática máxima de MHD < 35 mg/l.

Población destinataria

Adultos

Monoterapia y tratamiento adyuvante

Dosis inicial recomendada

Tanto en monoterapia como en politerapia, la dosis inicial debe ser de 600 mg por día (8-10 mg/Kg/día), repartida en 2 tomas.

Novartis Argentina S.A.
 IF-2013-25472013-ANN-DE-
 Farm. Sergio ANZIBER#ANMAT
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado
 página 7 de 23

Dosis de mantenimiento

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 600 mg/día como máximo a intervalos semanales a partir de la dosis inicial hasta lograr la respuesta clínica deseada.

Dosis máxima recomendada

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

Las dosis diarias superiores a 2400 mg/día no han sido estudiadas sistemáticamente en ensayos clínicos.

Sólo en un número limitado de pacientes se administraron dosis de hasta 4200 mg/día.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Dosis inicial recomendada

En monoterapia o politerapia, el tratamiento con Trileptal® deberá comenzarse con 8-10 mg/Kg de peso corporal por día en 2 tomas.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal® para la terapia adyuvante es 30-46 mg/Kg/día y debe lograrse en un período de dos semanas.

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.

Dosis máxima recomendada

Si estuviera indicado desde el punto de vista clínico la dosis puede incrementarse, 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 50 mg/Kg/día hasta lograr la respuesta clínica deseada (ver "PRECAUCIONES").

Efecto del clearance de MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica

Tanto en monoterapia como en tratamiento adjunto, cuando se normaliza por peso corporal, el *clearance* aparente (L/h/Kg) de MHD (metabolito activo de la oxcarbazepina), 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

Efecto de las drogas antiepilépticas concomitantes inductoras de enzimas, sobre la posología pediátrica

La influencia de las drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas sobre el *clearance* aparente normalizado por peso corporal en niños de 1 mes a menos de 4 años de edad parece ser más pronunciada en comparación con los niños de mayor edad. En niños de 1 mes a menos de 4 años de edad, puede ser necesario aproximadamente un 60% más de dosis de oxcarbazepina por peso

corporal si se adjunta a drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas en comparación con monoterapia o tratamiento adjunto a drogas antiepilépticas 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 de edad avanzada (65 años o mayores)

No son necesarias recomendaciones especiales de dosis en los pacientes de edad avanzada ya que las dosis terapéuticas se ajustan individualmente. Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada con insuficiencia renal (clearance de creatinina <30 mL/min) (ver más abajo "Disfunción renal").

Se requiere una estrecha vigilancia de los niveles de sodio en pacientes con riesgo de hiponatremia (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Disfunción hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática leve a moderada. Trileptal® no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa, por lo tanto se debe tener precaución cuando es administrado en dichos pacientes (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal (clearance 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 "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Modo de administración

Los comprimidos son ranurados y pueden ser partidos en 2 mitades en función de hacer más fácil la deglución de los mismos por parte del paciente. La suspensión oral es adecuada para aquellos niños y pacientes que no pueden deglutir los comprimidos o en los casos en que la dosis requerida no pueda administrarse mediante el uso de comprimidos.

Los comprimidos de Trileptal® pueden administrarse con o sin alimentos (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a oxcarbazepina o eslicarbazepina o a cualquiera de los excipientes de Trileptal®.

ADVERTENCIAS

Trileptal® sólo debe administrarse bajo supervisión médica.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
IF-2017-254230-3 Reg. Prop. Int.
Cib. de Alimentos Argentinos
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

Hipersensibilidad

Durante la farmacovigilancia en el período de post-comercialización 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 o de las dosis siguientes de Trileptal®. 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.

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 re-administró 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 fármaco antiepiléptico.

Farmacogenómica

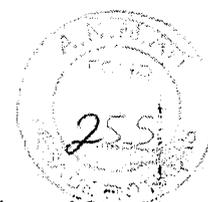
Existen cada vez más pruebas de que diferentes alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) cumplen un papel en la asociación con reacciones adversas cutáneas en pacientes propensos.

Asociación con HLA-B*1502

Los estudios retrospectivos en pacientes chinos Han y de origen tailandés encontraron una fuerte correlación entre reacciones cutáneas (SJS/TEN) asociadas a carbamazepina y la presencia en estos pacientes del alelo HLA-B*1502 del Antígeno Leucocitario Humano. 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%).

ORIGINAL



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 1 de sus 2 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® (Ver "Información para profesionales de la salud"). 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 igualmente 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 Medicamentoso con Eosinofilia y Síntomas Generales), AGEP (Pustulosis Exantematosa 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 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 1 de sus 2 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.

Novartis Argentina S.A.
IF 25442013 A.D.P. DERM#ANMAT
Farm. Sergio Müller
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apostado
página 11 de 23

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 1 o 2 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 1 o 2 alelos HLA-A*3101 y negativa si no se detecta ningún alelo HLA-A*3101.

Riesgo de agravamiento de las crisis

Se ha reportado riesgo de que se agraven las crisis con Trileptal®. El riesgo de que se agraven las crisis se ve especialmente en los niños, pero también puede ocurrir en adultos. En caso de agravación de convulsiones, Trileptal® debe interrumpirse.

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 normales 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 niveles bajos de sodio (p. ej, síndrome de secreción inapropiada de ADH), o en pacientes tratados concomitantemente con drogas que disminuyen 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 2 semanas y después cada mes durante los primeros 3 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.

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, 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 4 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.

Interacciones

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 anticoncepción (ver "Interacciones" y "EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA"). 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.

Efectos de la discontinuación 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

IF-2017-25442013-APN, DERM#ANMAT
 Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 página 14 de 15
 Apoderado

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 co-administran altas dosis de Trileptal® con drogas que son metabolizadas por CYP2C19 (p. ej. fenobarbital, fenitoína). En algunos pacientes tratados con Trileptal® y drogas metabolizadas por el CYP2C19, podría ser necesaria una reducción de la dosis de las drogas co-administradas. En los microsomas hepáticos humanos oxcarbazepina y 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 (p. ej. carbamazepina) resultando en menores concentraciones plasmáticas de estos productos. Un 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. 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 y drogas inductoras de enzimas

Las interacciones posibles de Trileptal® con otras drogas antiepilépticas fueron evaluadas en estudios clínicos. El efecto de estas interacciones sobre los valores del ABC y C_{mín} medios se resume en el siguiente cuadro.

Reseña de las interacciones de drogas antiepilépticas con Trileptal®

Droga antiepiléptica coadministrada	Efecto de Trileptal® sobre la droga antiepiléptica Concentración	Efecto de la droga antiepiléptica sobre MHD. Concentración
Carbamazepina	Disminución 0-22%	Disminución del 40%
Clobazam	No estudiado	Ninguna influencia
Felbamato	No estudiado	Ninguna influencia
Fenobarbital	Aumento del 1-15%	Disminución del 30-31%
Fenitoína	Aumento del 0-40%	Disminución del 29-35%
Ácido valproico	Ninguna influencia	Disminución del 0-18%
Lamotrigina	Ninguna influencia	Ninguna influencia

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 "POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION"). 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 y/o UGT (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) reducen los niveles plasmáticos/séricos de MHD (29-49%).

No se observó autoinducción con Trileptal®.

Anticonceptivos orales

Trileptal® afecta a los 2 compuestos, Ethinilestradiol (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" y "EMBARAZO, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA").

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 el rango terapéutico recomendado.

Por otro lado, verapamilo produjo una disminución del 20% en los niveles plasmáticos de MHD. Esta reducción en los niveles plasmáticos de MHD no se considera clínicamente relevante.

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, LACTANCIA Y MUJERES Y HOMBRES EN EDAD REPRODUCTIVA

Embarazo

Resumen del riesgo

Se conoce que los hijos de madres epilépticas son más propensos a los trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Los datos en un número limitado de embarazos indican que oxcarbazepina puede causar serios defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Las malformaciones congénitas más frecuentes observadas con la terapia de oxcarbazepina fueron defecto septal ventricular, defecto del septo atrioventricular, fisura palatina con labio leporino, síndrome de Down, cadera displásica (tanto unilateral y bilateral), esclerosis tuberosa y malformación congénita de la oreja. Sobre la base de datos en un registro del embarazo de América del Norte, la tasa de malformaciones congénitas, que se define como una anomalía estructural con importancia quirúrgica, médica, o cosmética, con diagnóstico dentro de las 12 semanas de vida, fue de 2,0% (IC del 95%: 0,6 a 5,1%) entre las madres expuestas a la

monoterapia con oxcarbazepina en el primer trimestre. En comparación con las mujeres embarazadas que no están expuestas a alguna droga antiepiléptica el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en mujeres embarazadas con oxcarbazepina es (RR) 1,6 % (IC del 95%: 0,46 a 5,7%).

Consideraciones clínicas

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 3 meses de embarazo.
- Se deben suministrar las dosis mínimas efectivas.
- 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 de MHD para asegurarse de que se mantiene el control de las crisis durante el mismo (ver "POSICOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES"). 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 K₁ 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.

Datos en animales

Los estudios de toxicidad reproductiva estándar en roedores y conejos revelaron efectos tales como aumento de la incidencia de mortalidad embrionaria-fetal y/o algún retraso en el crecimiento pre y/o post-natal de las crías a niveles de dosis maternalmente tóxicas. Hubo un aumento de malformaciones fetales en ratas en 1 de los 8 estudios de toxicidad embrionaria-fetal, los cuales fueron conducidos con oxcarbazepina o MHD, a dosis que causaron también toxicidad

materna. La evidencia general de todos los estudios en animales indican que oxcarbazepina tiene menor potencial teratogénico a dosis relevantes para los seres humanos. Sin embargo, los estudios con animales no fueron suficientes para descartar un efecto teratogénico de oxcarbazepina.

Lactancia

Resumen del riesgo

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.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar medios anticonceptivos altamente eficaces (preferiblemente no hormonales; por ejemplo implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal®.

Trileptal® puede conducir a un fallo del efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG) (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" e "Interacciones").

Infertilidad

No hay datos en humanos sobre la fertilidad.

En ratas, la fertilidad en ambos sexos no fue afectada por oxcarbazepina o MHD a dosis orales de hasta 150 y 450 mg/Kg/día, respectivamente. Sin embargo, se observó interrupción de los ciclos estrogénicos, reducción del número de cuerpos lúteos e implantaciones, en animales hembras en la dosis más alta de MHD.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y disminución del nivel de conciencia se reportaron con Trileptal® (para la lista completa de reacciones adversas, ver "REACCIONES ADVERSAS"), especialmente al inicio del tratamiento o en relación con ajustes de dosis (con mayor frecuencia durante la fase de aumento de dosis). Por lo tanto, los pacientes deben ejercer el debido cuidado al conducir un vehículo o manejar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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 en cuenta los

informes clínicamente relevantes sobre eventos adversos procedentes de los programas de distribución a pacientes individualizados y de la experiencia ulterior a la comercialización.

Resumen tabulado de las reacciones adversas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos (Tabla 2) se enumeran por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en el siguiente criterio (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$), *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $<1/10$), *Poco Frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); *Raras* ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), *Muy Raras* ($<1/10,000$).

Tabla 2 – Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Poco frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Leucopenia. Depresión medular, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, neutropenia.
Trastornos del sistema inmunológico <i>Muy raros</i>	Reacciones anafilácticas, 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. hepatitis, valores anormales de las pruebas de la función hepática), los músculos y articulaciones (p. ej. inflamación articular, mialgia, artralgia), el sistema nervioso (p. ej. encefalopatía hepática), los riñones (p. ej. insuficiencia renal, nefritis intersticial, proteinuria), los pulmones (p. ej. edema pulmonar, asma, broncospasmos, neumonía intersticial, disnea), edema angioneurótico.
Trastornos endócrinos <i>Frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Aumento de peso Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Hiponatremia. Hiponatremia* acompañada de signos y síntomas como convulsiones, encefalopatía, alteración del conocimiento, confusión, (ver otras reacciones adversas en "Trastornos del sistema nervioso"), trastornos visuales (p. ej. visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos, náuseas, deficiencia de ácido fólico.

Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes</i>	Agitación (p. ej. nerviosismo), inestabilidad afectiva, estado de confusión, depresión, apatía.
Trastornos del sistema nervioso <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i>	Somnolencia, cefalea, mareos. Ataxia, temblor, nistagmo, trastornos de la atención, amnesia.
Trastornos oculares <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i>	Diplopía. Visión borrosa, trastornos visuales.
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes</i>	Vértigo.
Trastornos cardíacos <i>Muy raros</i>	Bloqueo auriculoventricular, arritmia.
Trastornos vasculares <i>Muy raros</i>	Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales <i>Muy frecuentes</i> <i>Frecuentes</i> <i>Muy raros</i>	Vómitos, náuseas. Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento. Pancreatitis y/o niveles elevados de lipasa y/o amilasa pancreática.
Trastornos hepatobiliares <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. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, 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> <i>Muy raros</i>	Elevaciones de las enzimas hepáticas y de las concentraciones sanguíneas de fosfatasa alcalina. Aumento de la amilasa, aumento de la lipasa.

*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 1 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 $\geq 1\%$ - <10% (frecuentes) fueron: ataxia, irritabilidad, vómitos, letargo, fatiga, nistagmo, temblor, disminución del apetito e incremento del ácido úrico en sangre.

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 metabolismo y de la nutrición

Síndrome de secreción inapropiada de ADH con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolaridad en el suero (sangre), vómitos, dolor de cabeza, confusión u otros signos y síntomas neurológicos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas generales (DRESS), pustulosis exantematosa aguda generalizada (AGEP).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos

Caídas.

Trastornos del sistema nervioso

Trastornos del habla (incluyendo disartria), más frecuentes durante el aumento de dosis de Trileptal®.

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.

ORIGINAL

266

SOBREDOSIFICACION

Se han registrado casos aislados de sobredosificación. La dosis máxima alguna vez tomada fue de aproximadamente 48000 mg.

Signos y síntomas

Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico: hiponatremia.

Trastornos oculares: diplopía, miosis, visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: náusea, vómitos, hipercinesia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración: fatiga.

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

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, mareo, ataxia, nistagmo, temblor, trastornos en la coordinación (coordinación anormal), convulsiones, dolor de cabeza, coma, pérdida de la conciencia, discinesia.

Trastornos psiquiátricos: agresividad, agitación, estado de confusión

Trastornos vasculares: hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea.

Tratamiento

No existe un antídoto específico para los casos de sobredosificación 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

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Trileptal® Comprimidos Recubiertos: Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Trileptal® Suspensión Oral: Conservar menos de 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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

PRESENTACIONES

Trileptal® Comprimidos Recubiertos 300 mg: Envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

IF-2017-25442013-APN-DERM#ANMAT
Novartis Argentina
Farm. Sergio Imirtzik
Cte. de Asuntos Regulatorios
Técnico - M.N. 1°
Apoderado

ORIGINAL



Trileptal® Comprimidos Recubiertos 600 mg: Envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Trileptal® Suspensión Oral: Frasco conteniendo 100, 120 y 250 mL.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 38.877
®Marca Registrada

Trileptal® Comprimidos Recubiertos:

Elaborado en: Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata, Italia. Industria Italiana.

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmaceutica Ltda. - Taboão da Serra, São Paulo, Brasil.

Trileptal® Suspensión Oral: Elaborado en: Delpharm Huningue S.A.S. - Huningue, Francia.
Industria Francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

Centro de Atención de Consultas Individuales (C.A.C.I): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 24-Enc-2017 + 17-Jul-2017

Tracking Number: 2016-PSB/GLC-0861-s + 2017-PSB/GLC-0879-s

Novartis Argentina S.A.
IF-2017-25440-Regulatorios
Gle. de Asesor. M.N. N° 157 DERM#ANMAT
Codirector Técnico - M.N. N° 157
Apoderado



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25442013-APN-DERM#ANMA

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Octubre de 2017

Referencia: 3657-17-6 PROSPECTO TRILEPTAL CERT 38877

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 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: 2017.10.25 18:29:44 -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: 2017.10.25 18:29:44 -03'00'

ORIGINAL



Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TRILEPTAL®
OXCARBAZEPINA

Comprimidos recubiertos
Suspensión Oral

Venta bajo receta archivada

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Trileptal®

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito solamente para usted. No lo utilice para otras enfermedades; no se lo de a otras personas. Puede ocasionarles daño, incluso si los síntomas que padecen son similares a los de usted.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de 300 mg contiene:

Oxcarbazepina.....300 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal 1,60 mg; celulosa microcristalina 65,60 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 15,751 mg; crospovidona 20,00 mg; estearato de magnesio 4,40 mg; talco 5,323 mg; dióxido de titanio (E171) 1,497 mg; polietilenglicol 8000 1,331 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,499 mg.

Cada comprimido recubierto de 600 mg contiene:

Oxcarbazepina.....600 mg
Excipientes: dióxido de silicio coloidal 3,20 mg; crospovidona 40,00 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 35,364 mg; estearato de magnesio 8,80 mg; celulosa microcristalina 131,20 mg; talco 1,859 mg; polietilenglicol 4000 1,859 mg; dióxido de titanio 3,655 mg; óxido de hierro rojo 0,052 mg; óxido de hierro negro 0,011 mg.

Cada 100 mL de suspensión oral contiene:

Oxcarbazepina 6 g
Excipientes: propilparabeno 0.03g; sacarina sódica 0.05g; ácido sórbico 0.05g; estearato de polietilenglicol 400 0.10g; metilparabeno 0,12g; aroma amarillo limón-ciruela 0,25g; ácido ascórbico 1g; celulosa dispersable 1,5g; propilenglicol 2,5g; sorbitol 70% (no cristalizante) 2,5g; agua deionizadac.s.p. 100mL.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



En este Prospecto

¿Qué es Trileptal® y para qué se utiliza?

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Trileptal®?

¿Cómo tomar Trileptal®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Trileptal®?

Instrucciones de uso para la suspensión oral

Presentaciones

¿Qué es Trileptal® y para qué se utiliza?

¿Qué es Trileptal®?

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.

¿Para qué se utiliza Trileptal®?

La epilepsia es un trastorno cerebral que causa a las personas crisis reiteradas y convulsiones. Las convulsiones suceden debido a una falla temporal en la actividad eléctrica 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 2 clases principales de crisis epilépticas: generalizadas y parciales.

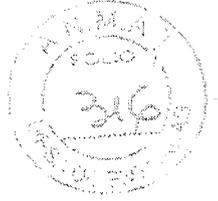
Las crisis generalizadas involucran un área amplia del cerebro, causan pérdida del conocimiento y pueden afectar todo el cuerpo. Existen 2 tipos principales de crisis generalizadas: crisis tónico-clónicas (gran mal) y crisis de ausencia (pequeño mal).

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 secundaria generalizada. Existen 2 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 (de tipo simple, compleja y con generalización secundaria), y las crisis tónico-clónicas generalizadas.

Comúnmente, el médico intentará hallar un medicamento que actúe mejor, pero, cuando la epilepsia es más grave, puede ser necesaria una combinación de 2 o más medicamentos para controlar las convulsiones. Trileptal® puede usarse solo (es decir, como monoterapia) o combinado con otros antiepilépticos.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT



Monitoreo durante el tratamiento con Trileptal®

Antes y durante el tratamiento con Trileptal®, su médico puede realizar pruebas de sangre para determinar la dosis. Su médico le indicará cuándo o debe realizarse las pruebas.

¿Qué necesita saber antes y durante el tratamiento con Trileptal®? Siga cuidadosamente todas las instrucciones de su médico. Éstas pueden diferir de la información general 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 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 eslicarbazepina (otra sustancia activa relacionada con oxcarbazepina) o a cualquier otro componente de Trileptal® listado al principio de este prospecto.

Si éste es su caso, informe a su médico antes de tomar Trileptal®. Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico para que lo aconseje.

Advertencias y precauciones

- 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 enfermedad renal.
- Si tiene 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 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 (p. ej, "píldoras anticonceptivas"), Trileptal® puede hacer que el anticonceptivo no sea efectivo. Por lo tanto, deberá usar un método anticonceptivo diferente o adicional (p.ej, implantes intrauterinos) 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

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

- 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 experimenta un aumento en la frecuencia de las convulsiones. Esto es particularmente importante para los niños, pero también puede ocurrir en adultos.
 - Si nota síntomas indicadores de hepatitis, como ictericia (amarillamiento 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.
 - 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 otros medicamentos (interacciones con otros productos medicinales incluyendo vacunas o medicamentos biológicos)

Antes de tomar Trileptal® informe a su médico o farmacéutico si usted está recibiendo o ha recibido recientemente alguna otra medicación, incluso los medicamentos de venta sin receta, porque estos podrían interactuar con Trileptal®.

Esto corresponde especialmente a:

- Anticonceptivos hormonales (ver "Advertencias y precauciones").
- Otras drogas antiepilépticas o drogas inductoras de enzimas (por ejemplo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y rifampicina).
- 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).

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.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Trileptal® puede usarse en niños de 1 mes de vida en adelante, siguiendo las instrucciones del médico.

En los niños, el médico puede recomendar el monitoreo de la función tiroidea antes de la terapia y durante el tratamiento (especialmente en niños de 2 años en adelante).

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

Trileptal® puede usarse en personas mayores de 65 años, siguiendo las instrucciones del médico.

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.

Mujeres en edad fértil

Si usted es una mujer que toma anticonceptivos hormonales (por ejemplo, "la píldora anticonceptiva"), Trileptal® puede hacer ineficaz al anticonceptivo. Por lo tanto, debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal diferente o adicional (p. ej, implantes intrauterinos) mientras esté tomando Trileptal®.

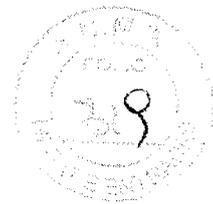
Conducción de vehículos y uso de maquinaria

Es importante que consulte a su médico si puede conducir un vehículo u operar maquinaria, porque Trileptal® puede causar somnolencia o mareos, o puede causar visión borrosa, visión doble, falta de coordinación muscular o una disminución del nivel de conciencia, especialmente al inicio del tratamiento o al aumentar la dosis.

¿Cómo tomar Trileptal®?

Siempre tome este medicamento exactamente como le ha indicado su médico o farmacéutico, aunque difieran de las instrucciones que figuran en este prospecto.

ORIGINAL



No exceda la dosis recomendada prescripta por su médico.

Si usted está tomando Trileptal®, no suspenda repentinamente la toma sin consultar primero con su médico. Su médico le dirá si puede, y cuando debe dejar de tomar este medicamento (ver "Advertencias y precauciones").

¿Qué cantidad de Trileptal® tomar?

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

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

Trileptal® deberá tomarse 2 veces al día, aproximadamente a la misma hora todos los días, a menos que su médico le indique lo contrario. Tomar Trileptal® a la misma hora todos los días tendrá el mejor efecto para controlar la epilepsia. También lo ayudará a recordar cuándo tomar Trileptal®.

La dosis inicial usual de Trileptal® en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada) es de 600 mg (10 mL de suspensión oral) por día.

Tome 1 comprimido de 300 mg dos veces al día, o 2 comprimidos de 150 mg dos veces al día, o 5 mL de la suspensión oral 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 de suspensión oral) a 2400 mg (40 mL de suspensión oral) por día. La dosis máxima puede llegar, en casos excepcionales, a 4200 mg (70 mL de suspensión oral) diarios.

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

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 2 dosis divididas. Por ejemplo, un niño de 30 Kg iniciaría el tratamiento con una dosis de 150 mg (1 comprimido de 150 mg ó 2,5 mL de la suspensión oral) 2 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 30-46 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

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

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 PARA LA SUSPENSIÓN ORAL" 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.

Tomar Trileptal® a la misma hora cada día le ayudará a recordar cuándo debe tomar su medicina.

Si toma más Trileptal® del que debería

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

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

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

Hospital A. Fosadas: (011) 4654-6648, (011) 4658-7777

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.

Si deja de tomar Trileptal®

La interrupción del tratamiento con Trileptal® puede empeorar las crisis. No deje de tomar su medicamento a menos que su médico lo indique (ver "Avertencias y precauciones").

Si tiene alguna otra consulta acerca del uso de Trileptal® consulte a su médico.

Posibles efectos adversos

Al igual que con la mayoría de los medicamentos, los pacientes tratados con Trileptal® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todos los padecen.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

Algunos efectos podrían ser serios

- 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 "Advertencias y precauciones").
- 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, articulaciones dolorosas e hinchadas.

Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.

- Cansancio.
- Dolor de cabeza.
- Mareos.
- Somnolencia.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Visión doble.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son frecuentes

Estos efectos adversos pueden afectar a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

- Temblor.
- Problemas de coordinación.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



- Movimiento involuntario de los ojos.
- Sensación de ansiedad y nerviosismo.
- Sensación de depresión .
- Cambios de humor.
- Debilidad.
- Problemas de memoria.
- Dificultad para concentrarse.
- Apatía.
- Agitación.
- Confusión.
- Visión borrosa.
- Estreñimiento.
- Diarrea.
- Dolor estomacal (abdominal).
- Acné.
- Caída del cabello.
- Alteración del equilibrio.
- Aumento de peso.

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

Algunos efectos adversos son muy raros

Estos efectos adversos pueden afectar a menos de 1 de cada 10.000 pacientes.

- Latidos cardíacos irregulares, o ritmo cardíaco muy rápido o lento.
- Presión arterial alta.
- 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").

Otros efectos adversos

La frecuencia exacta de estos efectos secundarios es desconocida.

- Trastornos del habla.
- Enfermedades óseas que incluyen osteopenia y osteoporosis (adelgazamiento del hueso) y fracturas en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con **Trileptal®**.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

Si alguno de estos le afecta de forma grave, informe a su médico.

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

¿Cómo conservar Trileptal®?

Trileptal® Comprimidos Recubiertos: Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Trileptal® Suspensión Oral: Conservar menos de 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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

INSTRUCCIONES DE USO PARA LA SUSPENSIÓN ORAL

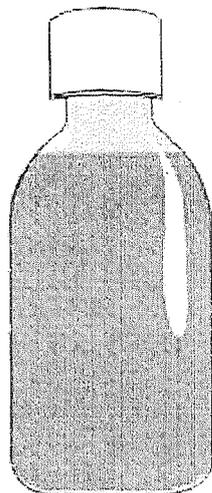
Por favor, lea atentamente estas instrucciones para el uso correcto del sistema de dosificación del producto.

Acerca del sistema de dosificación del producto

Existen 3 partes en este sistema:

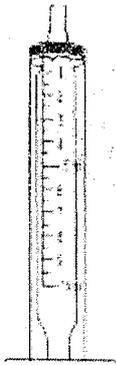


1. Un adaptador plástico para introducir en el cuello del frasco la primera vez que usted abre el frasco. Este adaptador debe permanecer siempre dentro del frasco.



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

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

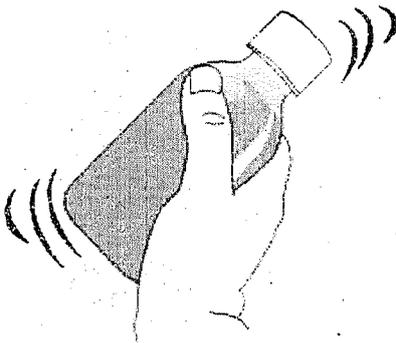


ORIGINAL

FOLIO
324

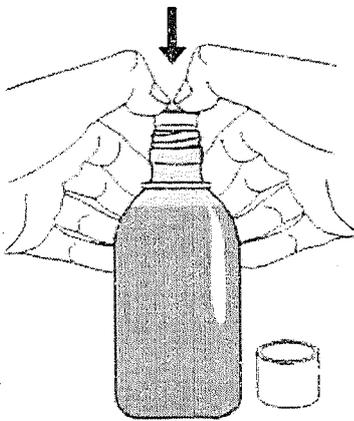
3. Una jeringa dosificadora para uso oral apta para el adaptador plástico, a fin de succionar la dosis prescrita de medicación.

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.



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.

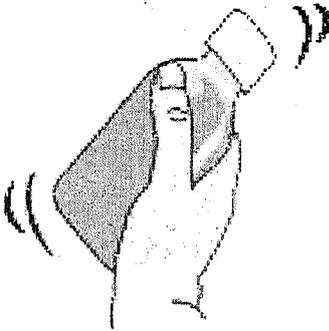
Nota: Puede que no le sea posible introducir completamente el adaptador dentro del cuello del frasco, pero este será forzado una vez que usted cierre el frasco con la tapa.

5. 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.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

Tomando la suspensión oral

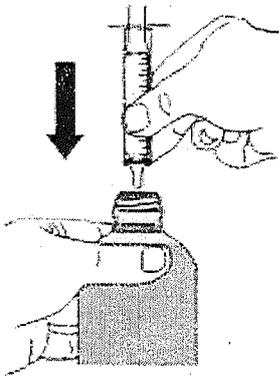


La suspensión puede ser ingerida directamente desde la jeringa o puede mezclarse con un poco de agua en un vaso.

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

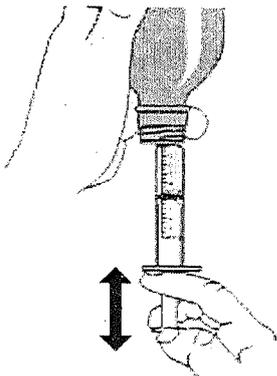
2. Para abrir el frasco, presione y gire la tapa a prueba de niños.

(Nota: Siempre tape el frasco luego de cada uso)



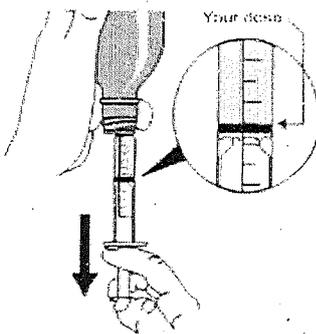
3. Asegúrese de que el émbolo esté completamente dentro de la jeringa.

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.

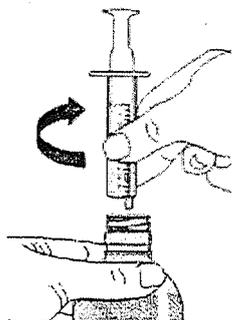
6. Tire suavemente del émbolo a fin de que la suspensión llene la jeringa. Empuje el émbolo y quite cualquier burbuja de aire que pueda haber quedado dentro de la jeringa.



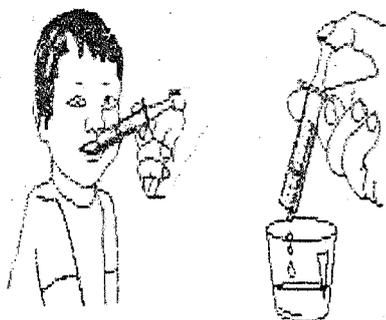
7. Para retirar la dosis prescrita tire suavemente del émbolo hacia abajo hasta que la parte superior del anillo indicadollegue hasta la marca de la jeringa que indica la cantidad prescrita.

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

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT



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.

Presentaciones

Trileptal® Comprimidos Recubiertos 300 mg: Envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Trileptal® Comprimidos Recubiertos 600 mg: Envases conteniendo 30, 50 y 60 comprimidos recubiertos.

Trileptal® Suspensión Oral: Frasco conteniendo 100, 120 y 250 mL.

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 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 38.877

®Marca Registrada

Trileptal® Comprimidos Recubiertos:

Elaborado en: Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata, Italia. Industria Italiana.

Acondicionado en: Anovis Industrial Farmaceutica Ltda. - Taboão da Serra, São Paulo, Brasil.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Trileptal® Suspensión Oral: Elaborado en: Delpharm Huningue S.A.S - Huningue, Francia.
Industria Francesa.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 24-Ene-2017 + 17-Jul-17
Tracking Number: 2016-PSB/GLC-0861-s + 2017-PSB/GLC-0879-s

A handwritten signature in black ink, appearing to be "H. Y." followed by a flourish.

IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25441982-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Octubre de 2017

Referencia: 3637-17-6 PACIENTE TRILEPTAL CERT 38877

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 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: 2017.10.25 18:29:24 -0300

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: 2017.10.25 18:29:24 -0300