



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

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

DISPOSICIÓN N°

2703

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008950-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AURENE 300 - AURENE 600 / OXCARBAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 300 mg - 600 mg, autorizado por el Certificado N° 42.820.

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

Que a fojas 258 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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



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

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

DISPOSICIÓN Nº 2703

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 204 a 257, desglosando de fojas 204 a 221, para la Especialidad Medicinal denominada AURENE 300 - AURENE 600 / OXCARBAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 300 mg - 600 mg, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.820 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

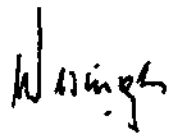
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-008950-12-9

DISPOSICIÓN Nº

2703

nc


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

IVAX

2000 3

TEVA

Group Member



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

AURENE 300

AURENE 600

OXCARBAZEPINA

Comprimidos

FORMULAS

AURENE 300 mg

Cada comprimido contiene:

OXCARBAZEPINA	300,000 mg.
Lactosa	107,864 mg.
Povidona K30	17,500 mg.
Almidón glicolato sódico	15,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	3,500 mg.
Estearato de magnesio	3,500 mg.
Oxido de hierro rojo	0,765 mg.
Oxido de hierro amarillo	1,871 mg.

AURENE 600 mg

Cada comprimido contiene:

OXCARBAZEPINA	600,000 mg.
Lactosa	215,726 mg.
Povidona K30	35,000 mg.
Almidón glicolato sódico	30,000 mg.
Dióxido de silicio coloidal	7,000 mg.
Estearato de magnesio	7,000 mg.
Oxido de hierro rojo	1,530 mg.
Oxido de hierro amarillo	3,743 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antiepiléptico.

INDICACIONES

Oxcarbazepina está indicada para el uso como monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de convulsiones parciales en adultos y como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales en niños de 4 años de edad en adelante con epilepsia y como terapia adyuvante en niños de 2 años en adelante con epilepsia.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

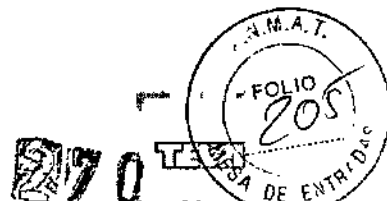
La actividad farmacológica de la oxcarbazepina es ejercida primariamente a través de su metabolito 10 monohidroxiderivado (MHD). El mecanismo preciso por el cual la oxcarbazepina y su metabolito MHD ejerceejercen su acción anticonvulsivante, no es conocido. Sin embargo, estudios electrofisiológicos "in Vitro" indican que éstos producen un bloqueo de los canales de sodio voltaje-sensibles, resultando en una estabilización de la membrana neuronal sobreexcitada, inhibición de las descargas neuronales repetitivas y disminución de la propagación del impulso sináptico. Se piensa que estas acciones son importantes en la prevención de la difusión de las convulsiones en el cerebro.

El incremento de la conductancia al potasio y la modulación de los canales de calcio de alto voltaje activado, pueden contribuir al efecto anticonvulsivante de la droga. No han sido demostradas interacciones significativas de la oxcarbazepina o del MHD con los neurotransmisores cerebrales o los sitios de receptores moduladores.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLUMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX



Group Member

Farmacodinamia. La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD), presentan propiedades anticonvulsivantes en modelos animales con convulsiones. Ellos protegen contra convulsiones tónicas inducidas eléctricamente y en menor grado las convulsiones inducidas químicamente, y suprimen o reducen la frecuencia de convulsiones focales crónicas recurrentes. No se observó desarrollo de tolerancia (atenuación de la actividad anticonvulsivante) en los tests con electroshock cuando el animal era tratado con oxcarbazepina o MHD diariamente por 5 días y 4 semanas respectivamente.

Farmacocinética.

Seguida a la administración oral de oxcarbazepina, ésta es completamente absorbida y extensamente metabolizada hacia su metabolito farmacológicamente activo (MHD). Los estudios realizados muestran que sólo el 2% de la radioactividad total en plasma fue debida a la oxcarbazepina inmodificada, con aproximadamente el 70% presente como MHD, y el resto es atribuido a metabolitos menores. La vida media de la droga es de 2 horas aproximadamente, mientras que la vida media de su metabolito es de 9 horas aproximadamente, así el metabolito activo es el verdadero responsable de la actividad antiepiléptica.

Absorción. Luego de la administración de una única dosis de oxcarbazepina a voluntarios sanos en condiciones de ayuno la media de t_{max} fue de 4.5 horas (rango 3 a 13). El estado estable en plasma del MHD es alcanzado en 2-3 días en pacientes con una posología dos veces por día. En estado estable, la farmacocinética del MHD es lineal y muestra una proporcionalidad sobre el rango de dosis de 300 a 2400 mg/día.

El alimento no tiene efecto sobre la tasa de absorción.

Distribución. El volumen de distribución aparente del MHD es de 49 L. Aproximadamente el 40% del MHD está unido a las proteínas séricas, predominantemente a la albúmina. La unión es independiente de la concentración sérica con el rango terapéutico. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a alfa-1-ácido glicoproteico.

Metabolismo y excreción. La oxcarbazepina es rápidamente reducida por acción de enzimas citosólicas en el hígado a su metabolito MHD, el cual es primariamente responsable del efecto farmacológico. El MHD es metabolizado posteriormente por conjugación con ácido glucurónico. Una cantidad pequeña (4% de la dosis) es oxidada a un metabolito farmacológicamente inactivo 10,11 dihidroxiderivdo (DHD).

La oxcarbazepina es eliminada del organismo principalmente en forma de metabolitos los cuales son predominantemente excretados por los riñones. Más del 95% de la dosis aparece en la orina, con menos del 1% de la droga inmodificada. La excreción fecal sucede en menos del 4% de la dosis administrada. Aproximadamente el 80% de la dosis es excretada en la orina o como glucurónico de MHD (49%) o como MHD inmodificado (27%). El DHD representa el 3% aproximadamente y el MHD conjugado y la oxcarbazepina el 13% de la dosis.

La vida media es aproximadamente dos horas, mientras que la vida media de MHD es aproximadamente 9 horas.

Poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática. La farmacocinética y metabolismo de la oxcarbazepina y del MHD fueron evaluados en voluntarios sanos y en sujetos con insuficiencia hepática después de una única dosis oral de 900 mg. La insuficiencia hepática leve o moderada no afectó la farmacocinética de la oxcarbazepina y del MHD. No es necesario ajustar la dosis de oxcarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La farmacocinética de la oxcarbazepina y del MHD no ha sido evaluada en la insuficiencia hepática severa, por esta razón debe tenerse cuidado cuando se administra a este tipo de pacientes.

Insuficiencia renal. Existe una correlación lineal entre la depuración de creatinina y la depuración renal del MHD. Cuando oxcarbazepina es administrada como una dosis única de 300 mg en pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), la vida media de eliminación del MHD se prolonga a 19 hs, con un incremento del doble del área bajo la curva. Se recomienda un ajuste posológico de oxcarbazepina en estos pacientes.

Uso en pacientes pediátricos. La depuración ajustada por peso del MHD disminuye a medida que el peso y la edad aumentan, acercándose a la de los adultos. La depuración ajustada por peso en niños de 2 a 4 años es un 80% mayor que en adultos. De esta manera, se espera que la exposición MHD en estos niños sea un 50% menor que en adultos cuando son tratados con una dosis, ajustada por peso, similar.

La depuración promedio ajustada por peso en niños de 4 a 12 años es, aproximadamente, un 40% mayor que en adultos. De esta manera, se espera que la exposición al MHD en estos niños sea un 25% menor con respecto a los adultos tratados con una dosis.

IVAX Argentina S.ª
ROSANA COLUMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.ª
A REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

270



Group Member

ajustada por peso, similar. A medida que aumenta el peso en pacientes de 13 años en adelante, se espera que la depuración del MHD ajustada por peso alcance la de los adultos.

Empleo en el embarazo. Debido a cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles de MHD pueden disminuir gradualmente a lo largo del mismo.

Uso en pacientes ancianos. Seguido a la administración de una dosis única (300 mg) y múltiples dosis (600 mg/día) de oxcarbazepina en voluntarios ancianos (60-82 años), la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva del MHD fue de 30-60% más alta que en voluntarios jóvenes (18-32 años). Esta diferencia es debida a la reducción relacionada con la edad de la depuración de creatinina.

Sexo. No se han observado diferencias farmacocinéticas en cuanto al género en niños, adultos, o ancianos.

Raza. No se han realizado estudios.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Oxcarbazepina debe iniciarse con dosis de 600mg/d (8-10mg/kg/d) divididas en dos dosis. Si está clínicamente indicado la dosis se puede aumentar hasta un incremento máximo de 600mg/d con un intervalo aproximado de 1 semana hasta alcanzar la respuesta deseada. Los efectos terapéuticos se observan con dosis entre 600mg/d y 2400mg/d. Todas las dosis deben administrarse bajo un régimen de dos veces al día. Oxcarbazepina debe mantenerse fuera del alcance de los niños. Puede administrarse con o sin alimentos.

Terapia adyuvante. El tratamiento con oxcarbazepina debe iniciarse con una dosis de 600 mg/día, administrada en dos tomas diarias. Si está clínicamente indicado, la dosis puede ser incrementada como máximo en 600 mg/día a intervalos semanales, teniendo en cuenta que la dosis recomendada es de 1200 mg/día. Dosis diarias por encima de 1200 mg/día muestran mayor efectividad en estudios controlados, pero muchos pacientes no toleraron la dosis de 2400 mg/día, debido principalmente a los efectos sobre el SNC. Es necesario que los niveles plasmáticos concomitantes de drogas antiepilépticas (DAEs) sean monitoreados durante el período de titulación de oxcarbazepina, ya que los niveles plasmáticos se pueden alterar especialmente con dosis de oxcarbazepina mayores de 1200 mg/día.

Conversión a monoterapia. Los pacientes recibiendo DAEs pueden ser convertidos a monoterapia iniciando el tratamiento con oxcarbazepina a 600 mg/día (administrado dos veces por día) mientras simultáneamente se inicia la reducción de la dosis de DAEs concomitante. Las DAEs que se administran concomitantemente deberán ser suspendidas completamente en un lapso de 3 a 6 semanas, mientras que la dosis máxima de oxcarbazepina deberá ser alcanzada en aproximadamente 2 a 4 semanas. Oxcarbazepina puede ser incrementada según la evolución clínica, con un incremento máximo de 600 mg/día en intervalos semanales hasta alcanzar la dosis diaria recomendada de 2400 mg/día. La dosis de 1200 mg/día ha mostrado ser efectiva en un estudio de pacientes en quienes se había iniciado una monoterapia con oxcarbazepina. Los pacientes deben ser controlados estrechamente durante este período de transición.

Iniciación como monoterapia. Los pacientes que no son tratados con otras DAEs pueden iniciar una monoterapia con oxcarbazepina. En estos pacientes oxcarbazepina debe ser iniciada a dosis de 600 mg/día (administrada en dos tomas). La dosis podrá ser incrementada en 300 mg/día cada tres días hasta la dosis de 1200 mg/día. Estudios controlados en estos pacientes examinaron la efectividad de la dosis de 1200 mg/día; la dosis de 2400 mg/día ha mostrado ser efectiva en pacientes convertidos de otras DAEs a monoterapia con oxcarbazepina.

Pacientes pediátricos

Terapia adyuvante (entre 2-16 años). En pacientes pediátricos de edades entre 4 y 16 años, el tratamiento con oxcarbazepina puede ser iniciado con dosis de 8-10 mg/kg no excediendo la dosis de 600 mg/día, administrada en dos tomas diarias. La dosis de mantenimiento de oxcarbazepina debe ser alcanzada en un plazo de 2 semanas, y ésta depende del peso del paciente de acuerdo al siguiente esquema:

20-29 kg – 900 mg/día
29.1-39 kg – 1200 mg/día
>39 kg – 1800 mg/día.

En los estudios clínicos en los que la intención fue alcanzar la dosis-objetivo, la dosis diaria media fue de 31 mg/kg con un rango de 6 - 51 mg/kg.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLUMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado



En pacientes pediátricos de 2 a 4 años, el tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria de 8-10mg/kg, que generalmente no excede los 600mg/día, administrados en dos tomas diarias.

Para pacientes con un peso menor a 20 kg, puede considerarse una dosis inicial de 16-20 mg/kg. La dosis máxima de mantenimiento de oxcarbazepina debe alcanzarse entre las 2-4 semanas y no debe superar los 60mg/kg/día divididos en dos tomas diarias.

En un ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos (de 2 a 4 años) en el que el objetivo fue alcanzar una dosis de 60mg/kg/día, el 50% de los pacientes alcanzó una dosis final de, al menos, 55mg/kg/día.

Bajo tratamiento adjunto (con y sin antiepilépticos inductores enzimáticos), la depuración adecuada por el peso corporal (l/hs/kg) disminuye en la medida que aumenta la edad, por lo que niños de 2 a 4 años podrían requerir hasta dos veces la dosis por peso corporal de oxcarbazepina, en comparación con adultos, y niños de 4 a 12 años podrían requerir una dosis 50% mayor, por peso corporal, en comparación con adultos.

Conversión a monoterapia (4-16 años). Los pacientes recibiendo DAEs pueden ser convertidos a monoterapia iniciando el tratamiento con oxcarbazepina a dosis entre 8-10 mg/kg/día (administrado dos veces por día) mientras simultáneamente se inicia la reducción de la dosis concomitante de DAEs. Las DAEs que se administran concomitantemente deberán ser suspendidas completamente en un lapso de 3 a 6 semanas, mientras que la dosis de oxcarbazepina puede ser incrementada según la evolución clínica con un incremento máximo de 10 mg/kg/día en intervalos semanales hasta alcanzar la dosis máxima recomendada. Los pacientes deben ser controlados estrechamente durante este período de transición. La dosis diaria total recomendada es la se describe en la tabla mas adelante.

Iniciación como monoterapia (4-16). Los pacientes que no son tratados con otras DAEs pueden iniciar una monoterapia con oxcarbazepina. En estos pacientes oxcarbazepina debe ser iniciada a dosis de 8-10 mg/kg/día (administrada en dos tomas). La dosis podría ser incrementada en 5 mg/kg/día cada tres días hasta alcanzar la dosis recomendada según tabla a continuación:

Rango de dosis de mantenimiento de oxcarbazepina como monoterapia en niños según peso corporal.

Peso en kg	de dosis (mg/día)	a dosis (mg/día)
20	600	900
25	900	1200
30	900	1200
35	900	1500
40	900	1500
45	1200	1500
50	1200	1800
55	1200	1800
60	1200	2100
65	1200	2100
70	1500	2100

Pacientes con insuficiencia hepática. En general no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Pacientes con insuficiencia renal. En pacientes con función renal insuficiente (depuración de creatinina < 30 ml/min), el tratamiento con oxcarbazepina deberá ser iniciado con la mitad de la dosis usual (300 mg/día) e incrementarse lentamente hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

Pacientes añosos: Se recomienda ajuste en estos pacientes siempre y cuando tengan alteración renal (ver antes, en "Pacientes con insuficiencia renal").

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con una hipersensibilidad conocida a la oxcarbazepina o a cualquiera de los componentes de la formulación.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

ADVERTENCIAS

Hiponatremia. Una hiponatremia clínicamente significativa (sodio $<125\text{mmol/L}$) puede desarrollarse durante el tratamiento con oxcarbazepina. En estudios controlados de pacientes con epilepsia, 2.5% de los pacientes tratados presentaban una natremia menor a 125mmol/L en algún momento durante el tratamiento comparado con pacientes tratados con placebo o con controles activos (carbamazepina y fenobarbital para estudios de terapia adyuvante y monoterapia de sustitución, y fenitoína y valproato estudios de inicio de monoterapia). La hiponatremia clínicamente significativa ocurre generalmente durante los tres primeros meses de tratamiento con oxcarbazepina, aunque hubo casos en donde la hiponatremia (sodio sérico $<125\text{mmol/L}$) se evidenció por primera vez un año después de haber iniciado el tratamiento. La mayoría de los pacientes que desarrollaron hiponatremia eran asintomáticos pero como los pacientes en los estudios clínicos eran frecuentemente monitoreados, se les redujo o discontinuó la dosis de oxcarbazepina, o se les restringió la ingesta de fluidos para la hiponatremia. Se desconoce si estas maniobras previnieron la ocurrencia de episodios más severos. Algunos casos de hiponatremia sintomática también han sido reportados durante el período de postcomercialización. Aquellos pacientes que sufrieron de hiponatremia y se les suspendió el tratamiento con oxcarbazepina, revirtieron el cuadro en algunos días sin necesidad de tratamiento adicional.

Los pacientes tratados con oxcarbazepina deberán ser monitoreados con dosajes de sodio plasmático durante el tratamiento de mantenimiento, particularmente si reciben otros medicamentos susceptibles de producir una hiponatremia (como el caso de drogas asociadas a una secreción inapropiada de HAD) o si existen signos y síntomas de hiponatremia (náuseas, malestar, cefaleas, letargia, confusión o incremento en la frecuencia y/o gravedad de las crisis convulsivas).

Hipersensibilidad

Reacciones anafilácticas y angioedema. Se reportaron casos de anafilaxis y angioedema afectando la laringe, glotis, labios y párpados luego de la administración de la primera dosis o las dosis sucesivas de oxcarbazepina. El angioedema asociado a edema laríngeo puede ser fatal. Si un paciente desarrolla alguna de estas reacciones luego del tratamiento con oxcarbazepina, la misma debe discontinuarse y comenzar un tratamiento alternativo. Estos pacientes no deben ser expuestos nuevamente a la droga.

Pacientes con historia previa de reacción de hipersensibilidad a carbamazepina. Los pacientes con una hipersensibilidad a carbamazepina deben ser informados que aproximadamente entre el 25-30% de ellos experimentarán reacción de hipersensibilidad a la oxcarbazepina. Por esta razón los pacientes deberán ser interrogados con respecto a posibles antecedentes de reacciones a la carbamazepina y serán tratados con oxcarbazepina solo si los beneficios justifican los potenciales riesgos. Si aparecieran signos de hipersensibilidad, oxcarbazepina deberá ser interrumpida inmediatamente.

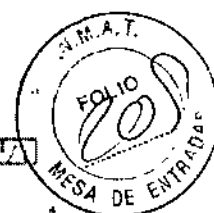
Reacciones dermatológicas serias. Estas reacciones incluyendo síndrome de Steven-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica, han sido reportadas en niños y adultos asociadas al uso de la oxcarbazepina. El tiempo medio de inicio reportado fue de 19 días.

Estas reacciones dermatológicas serias pueden comprometer la vida y algunos pacientes han requerido hospitalización con algunos muy raros casos de evolución fatal. También se ha reportado la recurrencia de reacciones dermatológicas serias luego de la reintroducción de la oxcarbazepina.

La tasa reportada de efectos dermatológicos serios asociada al uso de oxcarbazepina, está subestimada debido a la falta de reportes, por lo que la verdadera tasa de incidencia debe estimarse en un factor 3 o 10 veces superior. En la población general la tasa de incidencia estimada se encuentra entre 0,5 y 6 casos por millón de personas y por año. Si un paciente desarrolla reacciones cutáneas mientras está en tratamiento con oxcarbazepina, se debe considerar discontinuar el tratamiento y prescribir otro antiepiléptico.

Ideación y comportamiento suicida. Las DAEs, incluyendo la oxcarbazepina, aumentan el riesgo de pensamientos suicidas en pacientes tomando estas drogas para cualquier indicación. Pacientes tratados con cualquier DAE para cualquier indicación deberá ser monitoreado respecto a la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamientos suicidas, y/o cambios en el humor o el comportamiento inusuales.

Análisis combinados de 199 estudios clínicos controlados contra placebo (monoterapia o terapia adyuvante) de 11 diferentes DAEs demostraron que pacientes asignados al azar a una de las DAEs tenía aproximadamente doble de riesgo de pensamiento o comportamiento suicida comparado con los pacientes asignados al azar al placebo. En estos estudios, las cuales tenían una duración de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideación suicida de los 27.863 pacientes



Group Member

tratados con DAEs fue de 0,43%, comparado con el 0,24% de los 16.029 pacientes tratados con placebo, representando un aumento e aproximadamente un caso de pensamiento o comportamiento suicida cada 530 pacientes tratados. Hubo 4 suicidios en estudios de pacientes tratados con droga y ninguno en los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para hacer alguna conclusión sobre el efecto de la droga en el suicidio.

El aumento del riesgo sobre los pensamientos o comportamientos suicidas fue observado tan pronto como una semana después del inicio del tratamiento con DAEs y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Dado que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron más allá de 24 semanas, el riesgo de ideación o comportamiento suicidas mas allá de 24 semanas no fue evaluado.

El riesgo de ideación o comportamiento suicidas fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El descubrimiento de un riesgo aumentado con DAEs de diversos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los DAEs usados para cualquier indicación. El riesgo no varió substancialmente con la edad (5-100 años) en los estudios clínicos analizados. La siguiente tabla demuestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los DAEs evaluados.

Indicación	Pacientes tratados con Placebo con eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes tratados con la droga con eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Inidencia de eventos en pacientes tratados con la droga/ Incidencia en pacientes tratados con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes tratados con drogas adicionales con eventos por cada 1000 pacientes.
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiatría	5.7	8.5	1.5	2.9
Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamiento o comportamiento suicida fue más alto en estudios clínicos para epilepsia que en estudios clínicos para psiquiatría u otras condiciones, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia que para la indicación psiquiátrica.

Quien considere prescribir oxcarbazepina o cualquier DAE debe realizar el balance riesgo beneficio entre el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas y el riesgo de la enfermedad sin tratamiento. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las cuales se prescriben DAEs son están en si mismas asociadas con una morbilidad y mortalidad y un riesgo aumentado de pensamientos y comportamientos suicidas. Si se presentaran pensamientos y comportamientos suicidad durante el tratamiento, el prescriptor deberá considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente en particular está relacionada a la enfermedad que está tratando.

Se debe informar a los pacientes, sus cuidadores, y a sus familias respecto a que los DAEs aumentan el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas y deberían ser aconsejados respecto a la necesidad de estar alertas ante la aparición o empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de pensamientos y comportamiento suicidas o pensamientos de autoagresión. Comportamientos preocupantes deberán ser informados inmediatamente a los proveedores de la salud.

Abstinencia de las DAEs. Como con todas las drogas antiepilépticas, oxcarbazepina deberá ser gradualmente discontinuada para minimizar el potencial riesgo de incremento en la frecuencia de las crisis convulsivas.

Función hepática: Se han reportado casos raros de hepatitis, en los cuales la mayoría de los casos se resolvieron favorablemente. Cuando se sospecha un evento, se debe evaluar la función hepática, y se deberá considerar suspender oxcarbazepina.

Eventos hematológicos: Se han reportado casos raros de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia. Se debe considerar la suspensión de la medicación si se desarrollara cualquier evidencia de deterioro de la médula ósea.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
—Director Técnico—

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

2703

TELE



Group Member

Alcohol: Se deberá tener precaución si se toma alcohol concomitantemente con la terapia con oxcarbazepina por posible aditividad del efecto sedativo.

PRECAUCIONES

Efectos adversos cognitivos/neuropsiquiátricos. El uso de oxcarbazepina ha sido asociado con efectos adversos sobre el sistema nervioso central (SNC). Los más significativos de estos efectos pueden ser clasificados en tres categorías: 1.- síntomas cognitivos incluyendo retardo psicomotor, dificultad en la concentración y problemas en el lenguaje o en el discurso, 2.- somnolencia o fatiga, 3.- anormalidades en la coordinación incluyendo ataxia y alteraciones en la marcha.

Pacientes adultos

En un estudio de dosis fijas, oxcarbazepina fue agregada a otras DAEs, (hasta tres concomitantemente). La disminución de las dosis de los antiepilépticos cuando se agregaba oxcarbazepina no era permitida por el protocolo y si se presentaba intolerancia a la misma, su dosis no podía ser disminuida sino que el paciente debía discontinuar el estudio si no toleraba la dosis máxima de mantenimiento. En este estudio el 65% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por no poder tolerar la dosis de 2400 mg/día de oxcarbazepina. Los efectos adversos fueron principalmente referidos al SNC (cognición, somnolencia, ataxia, alteraciones en la marcha) y el riesgo de discontinuación del tratamiento estuvo relacionado a la dosis. El 7.1% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y el 4% de los que recibieron placebo experimentaron eventos adversos cognitivos. El riesgo de discontinuación vinculado a estos eventos adversos fue 6.5 veces mayor para la medicación que para el placebo.

Por otro lado, el 26% de los pacientes del grupo tratado con oxcarbazepina y el 12 % del grupo placebo presentaron somnolencia. El riesgo de discontinuación del tratamiento por la somnolencia fue 10 veces mayor en el grupo tratado con oxcarbazepina que en el grupo control. Finalmente, el 28.7% de los pacientes que recibieron oxcarbazepina en este estudio y el 6.4% de los que recibieron placebo experimentaron ataxia o trastornos en la marcha. El riesgo de discontinuar el tratamiento por dichos eventos fue 7 veces mayor para la oxcarbazepina que para el placebo.

En otro estudio de oxcarbazepina (2400 mg/día) como monoterapia, controlado contra placebo, ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos relacionados con la cognición, somnolencia, ataxia o alteraciones en la marcha.

En dos estudios de conversión de dosis controlada a monoterapia, comparando 2400 mg/día y 300 mg/día de oxcarbazepina, 1,1% de los pacientes tratados con 2400mg/día discontinuaron el tratamiento debido a somnolencia o efectos adversos cognitivos, comparado con el 0% de los pacientes en el grupo de dosis de 300 mg/día. En estos estudios ningún paciente discontinuó el tratamiento por ataxia o trastornos en la marcha.

Pacientes pediátricos

En un estudio en pacientes pediátricos (3 a 17 años) con convulsiones parciales controladas inadecuadamente en las cuales oxcarbazepina se agregó a la terapia preexistente con DA (hasta dos DAEs concomitantemente). La administración de DAEs concomitantes no se redujo, según lo establecido en el protocolo, a medida que se agregaba la oxcarbazepina. Oxcarbazepina se tituló para alcanzar la dosis de 30 mg/kg a 46 mg (basándose en el peso corporal del paciente con dosis fijas para rangos de peso predeterminados).

Ocurrieron eventos adversos a nivel cognitivo en el 5.8% de los pacientes tratados con oxcarbazepina (el evento mas común fue deterioro de la concentración, 4 de 138 pacientes) y en el 3.1% de los pacientes tratados con placebo. Adicionalmente, el 34.8% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y el 14.0% de los tratados con placebo experimentaron somnolencia (ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a el evento adverso a nivel cognitivo o por somnolencia). Finalmente, el 23.2% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y el 7.0% de los pacientes tratados con placebo experimentaron ataxia y alteraciones en la marcha. Dos pacientes (1.4%) tratados con oxcarbazepina y un paciente tratado con placebo (0.8%) discontinuaron el tratamiento debido a la ataxia y las alteraciones en la marcha.

Hipersensibilidad multiorgánica.

Reacciones de hipersensibilidad multiorgánica han ocurrido en asociación temporal con el inicio del tratamiento con oxcarbazepina en adultos y niños (promedio 13 días; rango 4-60). Aunque solo hubo hasta el presente un número limitado de reportes, algunos de estos casos requirieron hospitalización y algunos fueron considerados en peligro de vida. Los signos y síntomas de este cuadro son diversos, sin embargo, los pacientes típicamente, aunque no exclusivamente, presentaron fiebre y rash cutáneo asociado con compromiso de otros órganos. Otras manifestaciones asociadas incluyeron hematológicas

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLUMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Group Member

y linfáticas (por ejemplo eosinofilia, trombocitopenia, linfadenopatía, leucopenia, neutropenia, esplenomegalia), hepatobiliares (por ejemplo, hepatitis anormalidades en las pruebas de función del hígado), renales (por ejemplo, proteinuria, nefritis, oliguria, falla renal), en músculos y articulaciones (por ejemplo, hinchazón de articulaciones, mialgia, artralgia, astenia), en el sistema nervioso (por ejemplo encefalopatía hepática), respiratorias (por ejemplo, disnea, edema pulmonar, asma, broncoespasmo, enfermedad pulmonar intersticial), síndrome hepatorenal, prurito y angiodema. Debido a que el cuadro es variable en su expresión, otros síntomas y signos sistémicos, no expresados aquí, pueden ocurrir. Si este cuadro es sospechado, la oxcarbazepina debe ser suspendida y se debe iniciar un tratamiento alternativo. A pesar de que no ha habido reportes de casos de hipersensibilidad cruzada con otros fármacos que puedan producir este síndrome, la experiencia con las drogas asociadas con hipersensibilidad multiorgánica indicaría que esto podría ser posible.

Eventos hematológicos

Raramente se reportaron pancitopenia, agranulocitosis, y leucopenia en pacientes tratados con oxcarbazepina durante la postcomercialización. La discontinuación de la droga debería considerarse si hubiera evidencia de desarrollo de estos eventos hematológicos.

Control de convulsiones durante el embarazo

Debido a cambios fisiológicos durante el embarazo, los niveles plasmáticos del metabolito activo de oxcarbazepina (MHD), pueden decrecer a lo largo del embarazo. Se recomienda el monitoreo cuidadoso de estas pacientes durante el embarazo. Durante el período postparto debe realizarse una vigilancia estrecha, dado que MHD vuelve a sus niveles normales luego del parto.

Anticonceptivos hormonales

Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas que el uso concomitante de oxcarbazepina con contraceptivos hormonales puede restar efectividad al método anticonceptivo. (Ver Interacciones Medicamentosas). Cuando se usa oxcarbazepina se recomienda adicionar otras formas de anticonceptivos no hormonales.

Alcohol

Se debe ejercer precaución si se ingiere alcohol en combinación con la terapia con oxcarbazepina, debido a la posibilidad de efectos sedativos aditivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

Los pacientes deben ser advertidos que el uso de oxcarbazepina puede causar vértigo y somnolencia. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de no manejar u operar maquinarias hasta no tener suficiente experiencia en el uso de oxcarbazepina.

Tests de laboratorio.

Se observaron niveles séricos de sodio por debajo de 125 mmol/L en pacientes tratados con oxcarbazepina (ver Advertencias). La experiencia en ensayos clínicos indica que los niveles séricos de sodio retornan a los valores normales cuando la dosis de oxcarbazepina se reduce o se discontinúa, o cuando el paciente es tratado en forma conservadora (por ejemplo, restricción de fluidos). Los datos de laboratorio en ensayos clínicos sugieren que oxcarbazepina fue asociada con una disminución de T4 sin cambios en T3 o TSH.

Interacciones medicamentosas.

Oxcarbazepina puede inhibir el citocromo CYP2C19 e inducir el CYP3A4/5 con efectos potencialmente importantes sobre las concentraciones en plasma de otras drogas. Además, varios DAEs que son inductores del citocromo P450 pueden disminuir las concentraciones de oxcarbazepina en plasma y MHD.

- Oxcarbazepina fue evaluada en microsomas hepáticos humanos para determinar su capacidad para inhibir las enzimas del citocromo mayor P450 responsable en el metabolismo de otras drogas.

Los resultados demostraron que oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo MHD tienen poca o ninguna capacidad para funcionar como inhibidor para la mayoría de las enzimas del citocromo P450 evaluadas (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11) con la excepción de CYP2C19 y CYP3A4/5.

Aunque la inhibición del CYP3A4/5 por oxcarbazepina y MHD ocurrió a altas concentraciones es probable que no tenga significación clínica. Sin embargo, la inhibición del citocromo CYP2C19 por oxcarbazepina y por MHD, es clínicamente relevante. In Vitro, el nivel de UDP-glucuronil transferasa fue incrementado, indicando una inducción de esta enzima. Se observaron incrementos del 22% con MHD y del 47% con oxcarbazepina.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA C. IMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Como el MHD, sustrato predominante en el plasma, es sólo un inductor débil de UDP-glucuronil transferasa, es improbable que tenga efecto sobre otras drogas que se eliminan en su mayoría por conjugación a través de UDP-glucuronil transferasa (por ejemplo, ácido valproico, lamotrigina).

Además, oxcarbazepina y MHD inducen a un subgrupo de la familia del citocromo P450 3A (CYP3A4 y CYP3A5) responsables del metabolismo de los antagonistas de calcio de dihidropiridina y anticonceptivos orales, dando como resultando una concentración plasmática baja en estas drogas.

Como la unión del MHD a las proteínas del plasma es baja (40%), las interacciones clínicamente significativas con otras drogas a través de una acción competitiva por la unión a los sitios proteicos es poco probable.

Drogas antiepilépticas:

En estudios clínicos se determinaron las potenciales interacciones entre oxcarbazepina y otras DAEs. En la Tabla se describen los efectos de las interacciones, áreas bajo la curva (AUCs) y Cmin

Resumen de las interacciones de DAEs con oxcarbazepina

Coadministración de DAEs	Dosis de DAEs (mg/día)	Dosis de oxcarbazepina (mg/día)	Influencia de oxcarbazepina sobre la concentración de DAEs. (cambio promedio, 90% IC)	Influencia de DAEs sobre la concentración de MHD. (cambio promedio, 90% IC)
Carbamazepina	400-2000	900	Nc ¹	Disminución de 40% [IC: disminución del 17%, disminución del 57%]
Fenobarbital	100-150	600-1800	Incremento del 14% [IC: incremento del 2%, incremento del 24%]	Disminución del 25% [IC: disminución del 12%, disminución del 51%]
Fenitoína	250-500	600-1800 >1200-2400	Nc ^{1,2} Incremento por encima del 40% ³ [IC: incremento del 12%, incremento del 60%]	Disminución del 30% [IC: disminución del 3%, disminución del 48%]
Acido valproico	400-2800	600-1800	nc ¹	Disminución del 18% [IC: disminución del 13%, disminución del 40%]

1 nc denota un cambio promedio inferior al 10%

2 pediátricos

3 incremento promedio en adultos con dosis altas de oxcarbazepina

Los niveles plasmáticos de fenitoína, in vivo, se incrementaron por encima del 40% cuando oxcarbazepina fue dada en dosis por encima de los 1200 mg/día. Por lo tanto, cuando se utilicen dosis de oxcarbazepina superiores a 1200 mg/día durante la terapia adyuvante, una disminución en la dosis de fenitoína puede ser requerida. El incremento en los niveles de fenobarbital, sin embargo, es pequeño (15%) cuando se administra con oxcarbazepina.

Inductores fuertes de las enzimas del citocromo P450 (por ej. carbamazepina, fenitoína y fenobarbital) han mostrado una disminución de los niveles plasmáticos de MHD (29%-40%). No se observó autoinducción con oxcarbazepina.

Anticonceptivos hormonales:

La coadministración de oxcarbazepina con un anticonceptivo oral ha demostrado que influye en las concentraciones plasmáticas de dos componentes hormonales: etinilestradiol (EE) y levonorgestrel (LNG). El valor de la AUC promedio de EE disminuyó



IVAX

Group Member

al 48% [90% IC: 22-65] en un estudio y 52% [90% IC: 38-52] en otro estudio. El valor de AUC promedio de LNG disminuyó al 32% [90% IC: 20-45] en un estudio y 52% [90% CI: 42-52] en otro estudio.

Por lo tanto, el uso concurrente de oxcarbazepina con contraceptivos hormonales puede disminuir la efectividad del anticonceptivo (ver Interacciones medicamentosas). Estudios con otros contraceptivos orales o implantes no han sido efectuados.

Antagonistas cálcicos.

Después de la coadministración repetida de oxcarbazepina, el AUC de felodipina bajó al 28% [90% CI: 20-33].

Verapamilo produjo una disminución del 20% [90% CI: 18-27] en los niveles en plasma de MHD.

Otras interacciones medicamentosas.

Cimetidina, eritromicina y dextropropoxifeno no tuvieron efecto en la farmacocinética del MHD. Los resultados con warfarina no mostraron evidencia de interacciones con oxcarbazepina con dosis repetidas o dosis simple.

Drogas/Interacciones con tests de laboratorio.

No se conocen interacciones de oxcarbazepina con los test utilizados comúnmente en laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad.

En estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración, oxcarbazepina se administró en la dieta de ratones en dosis hasta 100 mg/kg/día, y a dosis de hasta 250 mg/kg a ratas, y el metabolito farmacológicamente activo MHD a dosis superiores a 600 mg/kg/día en ratas. En ratones, un incremento dosis-dependiente de la incidencia de adenomas hepatocelulares fue observado con oxcarbazepina a dosis ≥ 70 mg/kg/día o aproximadamente 0.1 veces el máximo recomendado en dosis para humanos [MRHD] sobre una base en mg/m².

En ratas la incidencia de carcinomas hepatocelulares se incrementó en las hembras tratadas con oxcarbazepina a dosis ≥ 25 mg/kg/día (0.1 veces el MRHD sobre una base mg/m²), y la incidencia de adenomas hepatocelulares y/o carcinomas se incrementó en machos y hembras tratados con MHD a dosis de 600 mg/kg/día (2.4 veces el MRHD sobre una base mg/m²) y ≥ 250 mg/kg/día (equivalente al MRHD sobre una base mg/m²), respectivamente. Hubo un incremento en la incidencia tumores de células testiculares intersticiales benignas en ratas a dosis de 250 mg/kg/día de oxcarbazepina y a ≥ 250 mg/kg/día de MHD, y un incremento en la incidencia de tumores de células granulares en cervix y en vagina de ratas a dosis de 600 mg/kg/día de MHD.

Oxcarbazepina incrementó la frecuencia en las mutaciones del test de Ames in vitro en ausencia de activación metabólica en una de cinco cepas bacterianas. Tanto oxcarbazepina como MHD produjo un incremento en las aberraciones cromosómicas y poliploides en estudios in vitro sobre ovario de hamster chino en ausencia de activación metabólica. MDH fue negativo en el test de Ames, y no se halló actividad mutagénica o clastogénica con oxcarbazepina o MDH in vitro en células hamster de chino V79. Tanto oxcarbazepina como MHD resultaron negativos en los efectos clastogénicos o aneugénicos (formación micronuclear) en ensayos in vivo en médula ósea en ratas.

En un estudio de fertilidad en ratas en el que se le administró en forma oral MDH (50, 150 o 450 mg/kg) antes y durante la gestación, se interrumpió el ciclo estrogénico y se redujo el número de lutea corpora, implantes y embriones vivos, en hembras recibiendo dosis altas (aproximadamente 2 veces el MRHD sobre una base mg/m²).

Embarazo:

Se observó un incremento en las anormalidades de la estructura fetal y otras manifestaciones en el desarrollo toxicológico (embriofetalidad, retardo en el crecimiento) en las crías de animales tratados durante el embarazo con oxcarbazepina o su metabolito activo MHD a dosis similares al máximo recomendado para humanos.

Cuando se dio oxcarbazepina oral (30; 300 o 1000 mg/kg) a ratas preñadas durante el período de organogénesis, se incrementó la incidencia de malformaciones en fetos (craneofacial, cardiovascular, y esqueleto) y se observaron variaciones a dosis intermedias y altas (aproximadamente 1.2 y 4 veces, respectivamente, el máximo recomendado para la dosis en humanos [MRHD] sobre una base mg/m²). Un incremento de muerte embrifetal y disminución en el peso en fetos fueron observados a dosis altas. Dosis ≥ 300 mg/kg también fueron tóxicas (disminución del aumento de peso corporal, signos clínicos), pero no hubo evidencias que sugieran que la teratogenicidad fuera secundaria a los efectos maternos.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Group Member

En un estudio en el cual se administró oralmente MHD (20, 100 o 200 mg/kg) a conejas preñadas durante la organogénesis, se observó un incremento en la mortalidad embrionofetal a las dosis más altas (1.5 veces el MRHD sobre una base mg/m²). Esta dosis produjo solo una toxicidad materna mínima.

En un estudio en el cual se administró en forma oral oxcarbazepina (25, 50 o 150 mg/kg) a ratas hembras durante el último período gestación y el de lactancia, se observó una reducción persistente en el peso corporal y alteraciones en la conducta (disminución de la actividad) en las crías expuestas a altas dosis (0.6 veces la MRHD sobre una base mg/m²). La administración oral de MHD (25, 75 o 250 mg/kg) a ratas durante la gestación y la lactancia resultó en una reducción persistente en peso de las crías a dosis elevadas (equivalente a la MRHD sobre una base mg/m²).

No hay estudios adecuados y bien controlados de oxcarbazepina en mujeres embarazadas, sin embargo, oxcarbazepina estructuralmente está relacionada con carbamazepina, la cual se considera teratogénica en humanos. Debido a esto y a los resultados descriptos en estudios en animales, es probable que oxcarbazepina sea teratogénica en humanos. EL MEDICO EVALUARA EN CASO NECESARIO, LA RELACION RIESGO / BENEFICIO.

Trabajo de parto.

Los efectos de oxcarbazepina durante el trabajo de parto en seres humanos no han sido evaluados.

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

En el recién nacido

Se han informado trastornos en el sangrado en los recién nacidos causados por los agentes antiepilépticos. Como precaución se debe suministrar vitamina K como medida preventiva en las últimas semanas del embarazo y del recién nacido. La oxcarbazepina y su metabolito activo, MHD, atraviesan la placenta. En un caso, las concentraciones plasmáticas maternas y fetales de MHD fueron iguales.

Lactancia

Oxcarbazepina y su metabolito activo MHD se excretan en la leche humana. Una relación de 0.5 en la concentración leche/plasma fue hallada para ambos. Debido al potencial de eventos adversos serios de oxcarbazepina en los lactantes, se deberá decidir discontinuar con la droga o con el amamantamiento, tomando en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Pacientes con deterioro de la función renal.

En pacientes con deterioro de la función renal (clearance de creatinina <30 ml/min), la vida media de eliminación del MHD se prolonga con un incremento doble en el AUC (ver Farmacología Clínica, subsección Farmacocinética). La terapia con oxcarbazepina se debe iniciar con la mitad de la dosis e incrementarse, si es necesario, con una dosis más baja de la usual, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada.

Uso en Pediatría.

Oxcarbazepina está indicado como terapia adyuvante o monoterapia en las convulsiones parciales en pacientes de 4-16 años.

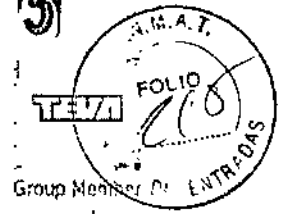
En ensayos clínicos controlados, Oxcarbazepina fue dada a 623 pacientes de entre 3-17 años (185 tratados con monoterapia) y en alrededor de 615 pacientes de entre 3-17 años en otros ensayos (ver Reacciones Adversas para una descripción de los eventos adversos asociados con el uso de oxcarbazepina en esta población).

Uso en geriatría.

Los estudios muestran que siguiendo a una sola administración (300 mg) y a dosis múltiples (600 mg/día) de oxcarbazepina en voluntarios ancianos (60-82 años de edad), las concentraciones máximas en plasma y los valores de AUC de MHD fueron 30%-60% mayores que en voluntarios jóvenes (18-32 años de edad).

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado



Las comparaciones en el clearance de creatinina en voluntarios jóvenes y ancianos indicaron que la diferencia fue debida a las reducciones relacionadas con la edad en el clearance de los pacientes.

REACCIONES ADVERSAS

Efectos adversos más comunes en estudios clínicos.

Terapia adyuvante / Monoterapia en adultos previamente tratados con otras DAEs.

Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) vistos en asociación con oxcarbazepina y sustancialmente más frecuentes que con placebo fueron: mareos, somnolencia, diplopía decaimiento, náuseas y vómitos, ataxia, visión anormal, dolor abdominal, temblor, dispepsia, marcha anormal. Aproximadamente el 23% de los pacientes en los estudios realizados discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: mareos (6.4%), diplopía (5.9%), ataxia (5.2%), vómitos (5.1%), náuseas (4.9%), somnolencia (3.8%), cefalea (2.9%), fatiga (2.1%), visión anormal (2.1%), temblor (1.8%), trastornos en la marcha (1.7%), rash (1.4%), hiponatremia (1.0%).

Monoterapia en adultos previamente no tratados con otras DAEs. Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) vistos en asociación con oxcarbazepina fueron similares a la frecuencia observada en pacientes previamente tratados con otras DAEs. Aproximadamente el 9% de los pacientes en los estudios realizados discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: mareos (1.7%), náuseas (1.7%), rash (1.7%), cefalea (1.4%).

Terapia adyuvante / Monoterapia en pacientes pediátricos de 4 años en adelante previamente tratados con otras DAEs. Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) vistos en asociación con oxcarbazepina fueron similares a la frecuencia observada en pacientes adultos previamente tratados con otras DAEs. Aproximadamente el 11% de los pacientes en los estudios realizados discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: somnolencia (2.4%), vómitos (2.0%), ataxia (1.8%), diplopía (1.3%), mareos (1.3%), fatiga (1.1%), nistagmus (1.1%).

Monoterapia en pacientes pediátricos de 4 años en adelante previamente no tratados con otras DAEs. Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) vistos en asociación con oxcarbazepina fueron similares a la frecuencia observada en pacientes adultos. Aproximadamente el 9.2 % de los pacientes en los estudios realizados discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: rash (5.3%) y rash máculopapular (1.3%).

Terapia adyuvante / Monoterapia en pacientes pediátricos de 1 mes hasta < 4 años tratados o no tratados previamente con otras DAEs: Los efectos adversos más comunes ($\geq 5\%$) vistos en asociación con oxcarbazepina en estos pacientes fueron similares a los observados en niños mayores y en pacientes adultos, a excepción de infecciones e ingestaciones que fueron observados con mayor frecuencia en esta población. Aproximadamente el 11% de los pacientes en los estudios realizados discontinuaron el tratamiento por reacciones adversas. Las reacciones adversas más comúnmente asociadas con la discontinuación fueron: convulsiones (3.7%), status epiléptico (1.2%) y ataxia (1.2%).

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

217



Group Member

Incidencia de efectos adversos en estudios clínicos controlados. Reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados como terapia adyuvante en adultos (en al menos 2% de los pacientes tratados con 2400 mg/día de oxcarbazepina y numéricamente más frecuente que con placebo).

Dosificación de Oxcarbazepina (mg / día)				
Sistema Corporal / Efectos Adversos	OXC 600 N=163 %	OXC 1200 N=171 %	OXC 2400 N=126 %	Placebo N= 166 %
Cuerpo como un todo				
Fatiga	15	12	15	7
Astenia	6	3	6	5
Edema en las piernas	2	1	2	1
Incremento de peso	1	2	2	1
Sentimientos anormales	0	1	2	0
Sistema Cardiovascular				
Hipotensión	0	1	2	0
Sistema Digestivo				
Náuseas	15	25	29	10
Vómitos	13	25	36	5
Dolor Abdominal	10	13	11	5
Diarrea	5	6	7	6
Dispepsia	5	5	6	2
Constipación	2	2	6	4
Gastritis	2	1	2	1
Desorden Metabólico y Nutricional				
Hiponatremia	3	1	2	1
Sistema Musculoesquelético				
Debilidad Muscular	1	2	2	0
Tensiones y Esguinces	0	2	2	1
Sistema Nervioso				
Dolor de Cabeza	32	28	26	23
Vértigo	26	32	49	13
Somnolencia	20	28	36	12
Ataxia	9	17	31	5
Nistagmus	7	20	26	5
Trastornos en la marcha	5	10	17	1
Insomnio	4	2	3	1
Temblor	3	8	16	5
Nerviosismo	2	4	2	1
Agitación	1	1	2	1
Coordinación Anormal	1	3	2	1
EEG Anormal	0	0	2	0
Desorden del Discurso	1	1	2	0
Confusión	1	1	2	1
Daño Craneal	1	0	2	1
Dismetria	1	2	3	0
Pensamiento Anormal	0	2	4	0
Sistema Respiratorio				
Rinitis	2	4	5	4

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLUMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

27



Group Member

Piel y Anexos

Acné	1	2	2	0
------	---	---	---	---

Sentidos Especiales

Diplopia	14	30	40	5
Vértigo	6	12	15	2
Visión Anormal	6	14	13	4
Acomodación Anormal	0	0	2	0

Reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados como monoterapia en adultos previamente tratados con otras DAEs (en al menos 2% de los pacientes tratados con 2400 mg/día de oxcarbazepina y numéricamente más frecuente que con placebo).

**Dosificación de Oxcarbazepina
(mg / día)**

**Sistema Corporal /
Efectos Adversos**

2400 N= 86 %	300 N=86 %
--------------------	------------------

Cuerpo como un todo

Fatiga	21	5
Fiebre	3	0
Alergia	2	0
Edema generalizado	2	1
Dolor de espalda	2	0
Sistema Digestivo		
Náusea	22	7
Vómito	15	5
Diarrea	7	5
Dispepsia	6	1
Anorexia	5	3
Dolor abdominal	5	3
Boca seca	3	0
Hemorragia rectal	2	0
Dolor dental	2	1
Sistema hematológico y linfático		
Linfoadenopatía	2	0
Infecciones		
Infección viral	7	5
Infección	2	0
Desórdenes metabólicos y nutricionales		
Hiponatremia	5	0
Sed	2	0
Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	31	15
Vértigo	28	8
Somnolencia	19	5
Ansiedad	7	5
Ataxia	7	5
Confusión	7	0
Nerviosismo	7	0
Insomnio	6	3
Temblor	6	3
Amnesia	5	1
Convulsiones Agravadas	5	2
Labilidad emocional	3	2
Hipoestesia	3	1
Coordinación anormal	2	1
Nistagmus	2	0
Desorden en el habla	2	0

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado



IVAX

Group Member

Sistema Respiratorio

Infección de la vía aérea superior	10	5
------------------------------------	----	---

Tos	5	0
-----	---	---

Bronquitis	3	0
------------	---	---

Faringitis	3	0
------------	---	---

Piel y Anexos

Sofocones de calor	2	1
--------------------	---	---

Púrpura	2	0
---------	---	---

Sentidos Especiales

Visión anormal	14	2
----------------	----	---

Diplopía	12	1
----------	----	---

Mal gusto	5	0
-----------	---	---

Vértigo	3	0
---------	---	---

Dolor de oídos	2	1
----------------	---	---

Infecciones óticas	2	0
--------------------	---	---

Sistema Urogenital y**Reproductivo**

Infección del tracto urinario	5	1
-------------------------------	---	---

Frecuencia miccional	2	1
----------------------	---	---

Vaginitis	2	0
-----------	---	---

Reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados como monoterapia en adultos previamente no tratados con otras DAEs (en al menos 2% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y numéricamente más frecuente que con placebo).

**Sistema Corporal /
Efectos Adversos**

Oxcarbazepina
N= 55
%

Placebo
N=49
%

Cuerpo como un todo

Decaimiento	4	0
-------------	---	---

Sistema Digestivo

Náusea	16	12
--------	----	----

Diarrea	7	2
---------	---	---

Vómito	7	6
--------	---	---

Constipación	5	0
--------------	---	---

Dispepsia	5	4
-----------	---	---

Sistema**Musculoesquelético**

Dolor de espalda	4	2
------------------	---	---

Sistema Nervioso

Vértigo	22	6
---------	----	---

Dolor de cabeza	13	10
-----------------	----	----

Ataxia	5	0
--------	---	---

Nerviosismo	5	2
-------------	---	---

Amnesia	4	2
---------	---	---

Coordinación anormal	4	2
----------------------	---	---

Temblor	4	0
---------	---	---

Sistema Respiratorio

Infección de la vía aérea superior	7	0
------------------------------------	---	---

Epistaxis	4	0
-----------	---	---

Infección	4	0
-----------	---	---

Sinusitis	4	2
-----------	---	---

Piel y anexos

Erupción	4	2
----------	---	---

Sentidos Especiales

Visión anormal	4	0
----------------	---	---

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Reacciones adversas emergentes de estudios clínicos controlados como terapia adyuvante/monoterapia en pacientes pediátricos previamente tratados con otras DAEs (en al menos 2% de los pacientes tratados con oxcarbazepina y numéricamente más frecuente que con placebo).

Sistema Corporal / Efectos Adversos	Oxcarbazepina N=171 %	Placebo N= 139 %
Cuerpo como un todo		
Fatiga	13	9
Alergia	2	0
Astenia	2	1
Sistema digestivo		
Vómitos	33	14
Náuseas	19	5
Constipación	4	1
Dispepsia	2	0
Sistema Nervioso		
Dolor de Cabeza	31	19
Somnolencia	31	13
Vértigo	28	8
Ataxia	13	4
Nistagmus	9	1
Labilidad Emocional	8	4
Trastornos de la marcha	8	3
Temblor	6	4
Desorden del Discurso	3	1
Deterioro de la Concentración	2	1
Convulsiones	2	1
Contracción Involuntaria de los Músculos	2	1
Sistema Respiratorio		
Rinitis	10	9
Neumonía	2	1
Piel y Anexos		
Contusión	4	2
Sudoración	3	0
Sentidos Especiales		
Diplopía	17	1
Visión Anormal	13	1
Vértigo	2	0

Otros efectos adversos observados en asociación con la administración de oxcarbazepina:

Los efectos adversos que se mencionan en el párrafo siguiente, a excepción de los enumerados en las tablas y textos anteriormente citados, ocurrieron en niños y adultos que fueron expuestos a oxcarbazepina y que podrían estar relacionados al uso de la droga.

Cuerpo como un todo: fiebre, malestar, dolor precordial, rigidez, disminución de peso.

Sistema cardiovascular: bradicardia, insuficiencia cardíaca, hemorragia cerebral, hipertensión, hipotensión postural, palpitaciones, síncope, taquicardia.

Sistema digestivo: aumento del apetito, sangre en materia fecal, coleditiasis, colitis, úlcera duodenal, disfagia, enteritis, eructos, esofagitis, flatulencia, úlcera gástrica, sangrado gingival, hiperplasia de encías, hematemesis, hemorragia rectal, hemorroides, hipo, sequedad bucal, cólico biliar, dolor en hipocondrio derecho, arcadas, sialoadenitis, estomatitis, estomatitis ulcerativa.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

Sistema y linfático hemolítico: leucopenia, trombocitopenia.

Anormalidades de laboratorio: incremento Gamma-GT, hiperglicemia, hipocalcemia, hipoglicemia, hipopotasemia, elevación de las enzimas hepáticas, incremento de las transaminasas séricas.

Sistema Musculoesquelético: hipertonia muscular.

Sistema Nervioso: reacción agresiva, amnesia, angustia, ansiedad, apatía, afasia, aura, agravamiento de convulsiones, delirios, delusión, depresión leve de la conciencia, disfonía, distonía, labilidad emocional, euforia, desórdenes extrapiramidales, sensación de ebriedad, hemiplejía, hiperkinesia, hiperreflexia, hipoestesia, hipokinesia, hiporreflexia, hipotonía, histeria, disminución de la libido, incremento de la libido, reacción maníaca, migraña, contracciones musculares involuntarias, nerviosismo, neuralgia, crisis oculogírica, ataques de pánico, parálisis, paraoniria, desórdenes de la personalidad, psicosis, ptosis, estupor, tetania.

Sistema respiratorio: asma, disnea, epistaxis, laringismo, pleuresia.

Piel y anexos: acné, alopecia, angioedema, contusión, dermatitis de contacto, eczema, erupción facial, rubor, foliculitis, tuforadas de calor, reacción de fotosensibilidad, prurito genital, psoriasis, púrpura, erupción, erupción máculopapular, vitiligo, urticaria.

Sentidos especiales: acomodación anormal, cataratas, hemorragia conjuntival, edema de ojos, hemianopsia, midriasis, otitis externa, fotofobia, escotomas, alteraciones del gusto, tinnitus, xeroftalmia.

Cirugías y procedimientos médicos: procedimientos dentales procedimientos de reproducción asistida, procedimientos musculoesqueléticos, procedimientos cutáneos.

Sistema urinario y reproductivo: disuria, hematuria, sangrado intermenstrual, leucorrea, menorragia, frecuencia miccional, dolor lumbar, disuria, poliuria, priapismo, cálculos renales.

Otros: lupus eritematoso sistémico.

Experiencias de post-marketing y otras:

Los siguientes efectos adversos no vistos en ensayos clínicos controlados, fueron observados en experiencias de post-marketing.

Cuerpo como un todo: desórdenes de hipersensibilidad multiorgánicos caracterizados por erupciones, fiebre, linfadenopatía, tests anormales de la función hepática, eosinofilia y artralgia.

Sistema digestivo: pancreatitis e/o incrementos de la lipasa y/o de la amilasa.

Piel y anexos: eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

SOBREDOSIFICACION

Han sido reportados casos aislados de sobredosis con oxcarbazepina. El máximo de dosis ingerida fue aproximadamente 24000 mg. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento sintomático.

Entre los síntomas de sobredosis se incluyen: somnolencia, mareos, náusea, vómitos, hiperkinesia, hiponatremia, ataxia y nistagmo. No hay un antídoto específico para tratar la sobredosis. Los pacientes intoxicados deben ser tratados en forma sintomática. El fármaco deberá ser eliminado y/o inactivado con carbón activado o mediante lavado gástrico. Se aconseja vigilar las funciones vitales, prestando especial atención a los trastornos de la conducción cardíaca, las alteraciones electrolíticas y los problemas respiratorios. El paciente deberá ser hospitalizado.

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.

PRESENTACIONES

AURENE 300 - AURENE 600: Se presentan en envases conteniendo que contienen 10, 20, 30, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEUTICA
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado

IVAX

2703

TEVA

Group Member



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nro. 42.820

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.”

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
A. REDO WEBER
Gerente General
Apoderado