



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

Disposición

Número: DI-2018-1765-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 15 de Noviembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-006401-18-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006401-18-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BALIARDA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SEPINA / ESLICARBAZEPINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ESLICARBAZEPINA ACETATO 200 mg – 400 mg – 600 mg – 800 mg, aprobada por Certificado N° 58.726.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BALIARDA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SEPINA / ESLICARBAZEPINA ACETATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, ESLICARBAZEPINA ACETATO 200 mg – 400 mg – 600 mg – 800 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-56447372-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-56448158-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.726, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente N° 1-0047-0000-006401-18-0

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.15 12:18:42 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.15 12:18:54 -0300'

Proyecto de Prospecto
SEPINA 200 – 400 – 600 - 800
ESLICARBAZEPINA ACETATO 200 – 400 – 600 – 800 mg
Comprimidos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

FORMULA:

Cada comprimido de Sepina 200 contiene:

Eslicarbazepina acetato 200 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 400 contiene:

Eslicarbazepina acetato 400 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 600 contiene:

Eslicarbazepina acetato 600 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 800 contiene:

Eslicarbazepina acetato 800 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antiepiléptico. (Código ATC: N03AF04)

INDICACIONES:

Tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes mayores de 4 años, como monoterapia o tratamiento adyuvante.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

ACCION FARMACOLÓGICA

Eslicarbazepina acetato sufre una extensa metabolización, siendo eslicarbazepina su principal metabolito con actividad farmacológica.

El mecanismo exacto de la acción anticonvulsivante de eslicarbazepina no se conoce, pero se cree que podría estar mediada por la inhibición de los canales de sodio, voltaje dependientes.

El efecto de la repolarización cardíaca de eslicarbazepina fue evaluada en un estudio clínico controlado, doble ciego con placebo y control activo, en adultos sanos (hombres y mujeres). Los sujetos recibieron dosis de 1200 mg/día y 2400 mg/día de eslicarbazepina acetato, 400 mg de moxifloxacina y placebo, durante 5 días. Eslicarbazepina, a ambas dosis, no produjo elevaciones clínicamente significativas del intervalo QT.

FARMACOCINÉTICA

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-56447372-APN-DEBMA/ANSSONE
Dr. María Ana Nassone
Co-Director Técnico
Matrícula Nº 12627

Absorción: eslicarbazepina acetato se absorbe rápida y completamente luego de la administración oral. La C_{max} se alcanza aproximadamente 1-4 horas después de la toma. La biodisponibilidad es alta ($\geq 90\%$). La ingesta simultánea con alimentos no altera la farmacocinética de eslicarbazepina.

La farmacocinética de eslicarbazepina es lineal en el rango de dosis entre 400 y 1600 mg/día, tanto en sujetos sanos como en pacientes con epilepsia.

Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario ocurren luego de 4-5 días de la administración.

Distribución: eslicarbazepina presenta una baja unión a proteínas plasmáticas ($< 40\%$) y es independiente de la concentración. Estudios *in vitro* han demostrado que la unión a proteínas plasmáticas no se vio afectada de forma relevante por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína ni tolbutamida. Similarmente, la unión de warfarina, diazepam, digoxina, fenitoína y tolbutamida no se vio afectada significativamente por la presencia de eslicarbazepina.

Metabolismo: eslicarbazepina acetato se metaboliza rápida y ampliamente a su principal metabolito activo, eslicarbazepina, mediante metabolismo hidrolítico de primer paso (eslicarbazepina corresponde al 91% de la exposición sistémica). La exposición sistémica a metabolitos activos menores es: (R)-licarbazepina (5%) y oxcarbazepina (1%). En estudios *in vitro*, en microsomas hepáticos humanos, eslicarbazepina no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes sobre la actividad del CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 y sólo un efecto inhibidor moderado sobre CYP2C19. En estudios en hepatocitos humanos, se observó una ligera activación de la glucuronidación mediada por UGT1A1.

Eliminación: eslicarbazepina se elimina principalmente por excreción renal (como droga inalterada y como conjugado glucurónico).

La vida media de eliminación en pacientes con epilepsia, es de aproximadamente 13-20 horas.

Poblaciones especiales:

Pacientes mayores de 65 años: la farmacocinética de eslicarbazepina no se ve afectada en sujetos mayores, con un clearance de creatinina > 60 ml/min, en comparación con sujetos sanos (18-40 años).

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal leve a severa el clearance depende de la función renal. En pacientes con enfermedad renal terminal, la hemodiálisis elimina del plasma los metabolitos de eslicarbazepina.

Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la farmacocinética de eslicarbazepina no se ve afectada. Pacientes con insuficiencia hepática severa no han sido estudiados.

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de eslicarbazepina es lineal y proporcional a la dosis en un rango de 5 a 30 mg/kg/día. La C_{max} de eslicarbazepina se alcanza aproximadamente 1-3 horas después de la toma.

En un estudio clínico en pacientes pediátricos, se ha observado una correlación entre el peso y el clearance de eslicarbazepina. El clearance aumenta al incrementarse el peso. Por lo tanto, en pacientes entre 4 y 17 años es necesario considerar un régimen posológico basado en el peso para lograr una exposición de eslicarbazepina similar a la observada en adultos.

ALEJANDRO SARAFCGLU

ApoDERado

IF-2018-56447372-APN-DEMA-ANMAT
D. Marcela ANASTASORE
Co. Director Técnico
Matricula N° 12627

La vida media de eslicarbazepina en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial, es de aproximadamente 10-16 horas. El estado estacionario se alcanza luego de 4-5 días desde la primera toma.

La farmacocinética de eslicarbazepina en pacientes pediátricos es similar cuando se utiliza como monoterapia o como terapia adyuvante.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Adultos:

La dosis inicial recomendada es de 400 mg de eslicarbazepina, una vez al día.

Si la necesidad de reducir las convulsiones supera el riesgo de presentar reacciones adversas, algunos pacientes pueden iniciar el tratamiento con 800 mg, una vez al día. La dosis puede incrementarse semanalmente de 400 mg a 600 mg, basándose en la respuesta clínica y la tolerabilidad del paciente. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 800 mg a 1600 mg, una vez al día.

En monoterapia, se debe considerar una dosis de mantenimiento de 800 mg/día de eslicarbazepina en pacientes que no toleran dosis mayores a 1200 mg/día. En pacientes que reciben eslicarbazepina como terapia adyuvante, se debe considerar una dosis de 1600 mg/día cuando no responden a dosis de 1200 mg/día.

Pacientes entre 4 y 17 años:

El régimen posológico se ajusta según el peso del paciente.

Las dosis iniciales recomendadas, una vez al día, son:

- Entre 11-21 kg: 200 mg/día. Dosis máxima: 400 a 600 mg/día.
- Entre 22-31 kg: 300 mg/día. Dosis máxima: 500 a 800 mg/día.
- Entre 32-38 kg: 300 mg/día. Dosis máxima: 600 a 900 mg/día.
- Peso mayor a 38 kg: 400 mg/día. Dosis máxima: 800 a 1200 mg/día.

La dosis se pueden incrementar una vez por semana, de acuerdo a la tolerabilidad y la respuesta clínica del paciente y no deben superar los valores indicados.

Modo de administración:

Los comprimidos pueden administrarse con o fuera de las comidas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal: en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa, las dosis iniciales, de titulación y de mantenimiento deben reducirse en un 50%. Las dosis de titulación y de mantenimiento se pueden ajustar de acuerdo a la respuesta clínica. Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con un clearance de creatinina < 60ml/min.

Insuficiencia hepática: no se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. El uso de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática severa no ha sido estudiado, por lo tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Uso en pacientes pediátricos: la seguridad y eficacia de eslicarbazepina en pacientes menores de 4 años no han sido establecidas.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-56447372-APN-DE RM#ANM

Dr. Marcelo S. Passone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



BALIARDA S.A.

Uso en pacientes de edad avanzada: dado que los pacientes de edad avanzada son más propensos a desarrollar insuficiencia renal, se recomienda precaución durante la selección de la dosis y un ajuste de la misma cuando el clearance de creatinina < 50 ml/min.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a eslicarbazepina, oxcarbazepina o a cualquiera de los componentes del producto. Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.

ADVERTENCIAS:

Ideación y comportamiento suicida: las drogas antiepilépticas (DAE), incluyendo eslicarbazepina, pueden aumentar el riesgo de ideación o de comportamiento suicida en los pacientes, cualquiera sea la indicación para la cual han sido prescriptas. Estos pacientes deben ser supervisados ante la posible aparición o el empeoramiento de una depresión preexistente, pensamientos o comportamiento suicida, y/o ante cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento.

Datos combinados de estudios clínicos controlados con placebo mostraron que, los pacientes tratados con alguna de las DAE tenían aproximadamente el doble de riesgo de presentar ideación o comportamiento suicida (0,43%) en comparación con los pacientes del grupo placebo (0.24%). Hubo 4 casos de suicidio en los pacientes tratados con DAE, mientras que no se presentó ningún caso en los pacientes tratados con placebo.

El aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida se observó desde la primera semana de tratamiento, y continuó durante todo el período estudiado. El mismo no ha sido sistemáticamente evaluado en estudios clínicos, más allá de 24 semanas de tratamiento. Dicho riesgo aplica para todas las DAE utilizadas para cualquier indicación.

En estudios clínicos, el riesgo relativo de ideación o comportamiento suicida fue mayor en pacientes con epilepsia que en pacientes con trastornos psiquiátricos u otra condición. Sin embargo, las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares.

El médico que considere prescribir cualquier DAE debe balancear este riesgo en comparación con la enfermedad no tratada. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAE comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbi-mortalidad y de pensamientos y comportamiento suicida.

En caso de aparición de pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, el médico debe tener en cuenta si la aparición de estos síntomas puede estar relacionada con la enfermedad que está siendo tratada. Los pacientes, sus cuidadores, y las familias deben ser informados del incremento del riesgo de pensamientos y comportamiento suicida causados por DAE, y se les debe advertir sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicida. Se debe reportar inmediatamente cualquier cambio inusual en el comportamiento.

Reacciones dermatológicas serias: se han reportado reacciones dermatológicas serias, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con eslicarbazepina y con el

ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado

Página 4 de 10

L. Michele G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

concomitante de eslicarbazepina y oxcarbazepina o carbamazepina, pudiendo resultar fatales. Si el paciente desarrolla una reacción dermatológica durante el uso de eslicarbazepina, se recomienda suspender el tratamiento a menos que la misma sea claramente no relacionada con la droga.

Reacciones a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y falla multiorgánica: se han informado reacciones de hipersensibilidad también conocidas como síndrome de DRESS en pacientes tratados con eslicarbazepina, algunas fatales o con riesgo para la vida. Típicamente el síndrome de DRESS, aunque no exclusivamente, se presenta con fiebre, rash y/o linfadenopatía, en asociación con hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis o miositis, similares a una infección viral aguda. Asimismo, se puede presentar eosinofilia.

Es importante destacar que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad como fiebre o linfadenopatía, pueden presentarse aún sin asociación con rash. En caso de aparición de alguno de estos signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente y el tratamiento con eslicarbazepina debe ser discontinuado si no se puede establecer una etiología alternativa.

Pacientes con antecedentes de síndrome de DRESS con oxcarbazepina o eslicarbazepina no deben ser tratados con eslicarbazepina.

Reacciones anafilácticas y angioedema: se reportaron casos raros de anafilaxis y angioedema en pacientes tratados con eslicarbazepina; las cuales asociadas con edema laríngeo, pueden resultar fatales. Por tal motivo, se debe discontinuar el tratamiento con eslicarbazepina ante la aparición de dichas reacciones.

Pacientes con antecedentes de reacciones anafilácticas con oxcarbazepina o eslicarbazepina no deben iniciar el tratamiento con eslicarbazepina.

Reacciones neurológicas:

-Mareos y alteraciones en la marcha y coordinación: se ha observado un incremento en el perfil de reacciones adversas relacionadas con mareos y alteraciones en la marcha y coordinación dependientes de la dosis (como mareos, ataxia, vértigo, trastorno del equilibrio, trastorno de la marcha, nistagmo y alteración de la coordinación) durante el tratamiento con eslicarbazepina en monoterapia en adultos y en pacientes entre 4 y 17 años. En estudios clínicos controlados, en pacientes con epilepsia, estas reacciones adversas han sido reportadas en el 26% y 38% de los pacientes que recibieron 800 mg/día y 1200 mg/día de eslicarbazepina, respectivamente, en comparación con el 12% de los pacientes que recibieron placebo.

Las reacciones relacionadas con mareos y alteraciones en la marcha y coordinación han sido de mayor severidad en pacientes tratados con eslicarbazepina (2%), respecto a los pacientes que recibieron placebo (0%). Asimismo, el riesgo de padecerlas es mayor durante el período de titulación de la dosis y en pacientes mayores de 60 años, en comparación con pacientes jóvenes. Se han reportado frecuentemente náuseas y vómitos asociados a este cuadro.

La incidencia de mareo ha sido mayor con la coadministración de eslicarbazepina y carbamazepina, en comparación con el uso de eslicarbazepina sola (37% vs. 19%, respectivamente). Por lo tanto, se debe considerar un ajuste de la dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

-*Somnolencia y fatiga*: se ha reportado un incremento de reacciones adversas relacionadas con somnolencia y fatiga dependiente de la dosis (como fatiga, astenia, hipersomnia, sedación y letargo) durante el tratamiento con eslicarbazepina en monoterapia en adultos y en pacientes entre 4 y 17 años. En estudios controlados, en pacientes con epilepsia, estas reacciones adversas se reportaron en el 16%, 28% y 13% de los pacientes que recibieron una dosis de 800 mg/día, 1200 mg/día y placebo, respectivamente. El 0,3% de los pacientes tratados con eslicarbazepina presentaron reacciones adversas serias asociadas a somnolencia y fatiga (vs. 0% tratados con placebo) y 3% de los pacientes discontinuaron el tratamiento (vs. 7% de los pacientes que recibieron placebo).

-*Disfunción cognitiva*: se ha reportado un incremento de reacciones adversas relacionadas a disfunción cognitiva, dependiente de la dosis (como deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia, desórdenes en el habla, lentitud en el pensamiento, desorientación y retraso psicomotor) durante el tratamiento con eslicarbazepina en estudios de monoterapia en adultos. En estudios controlados, en pacientes con epilepsia, estas reacciones adversas se reportaron en el 4%, 7% y 1% de los pacientes que recibieron una dosis 800 mg/día, 1200 mg/día y placebo, respectivamente. El 0,2% de los pacientes tratados con eslicarbazepina presentaron disfunción cognitiva (vs. 0,2% del grupo placebo) y 1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento (vs. 0,5% del grupo placebo).

-*Cambios visuales*: se ha reportado un incremento en el perfil de reacciones adversas relacionadas con cambios visuales, dependiente de la dosis, incluyendo diplopía, visión borrosa y deterioro visual durante el tratamiento con eslicarbazepina en monoterapia en adultos y en pacientes entre 4 y 17 años. En estudios clínicos controlados en pacientes con epilepsia, estas reacciones adversas se reportaron en el 16% de los pacientes (vs. 6% que recibieron placebo). Las reacciones adversas oculares han sido de gravedad en el 0,7% de los pacientes (vs. 0% del grupo placebo) y 4% de los pacientes discontinuaron el tratamiento (vs. 0,2% que recibieron placebo). Se ha observado un aumento del riesgo de padecer estas reacciones adversas durante el período de titulación de la dosis y en pacientes mayores de 60 años, en comparación con adultos jóvenes. La incidencia de diplopía fue mayor en pacientes bajo tratamiento concomitante de eslicarbazepina y carbamazepina (16%), en comparación con pacientes que solo recibieron tratamiento con eslicarbazepina (6%).

Uso en mujeres en edad fértil: en estudios preclínicos en animales, se ha observado una disminución de la fertilidad durante el tratamiento con eslicarbazepina.

PRECAUCIONES:

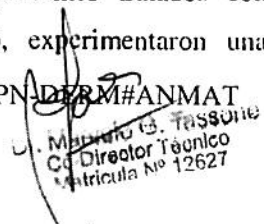
Hiponatremia: se ha reportado hiponatremia (sodio <125 meq/l) en pacientes tratados con eslicarbazepina. En estudios clínicos controlados, en pacientes con epilepsia, se observaron valores de sodio menores a 125 meq/l en el 1% y el 1,5% de los pacientes que recibieron una dosis de 800 mg/día y 1200 mg/día, respectivamente (vs. 0% que recibieron placebo). Un porcentaje mayor de pacientes tratados con eslicarbazepina (5,1%) respecto a los pacientes tratados con placebo (0,7%), experimentaron una



ALEJANDRO SARAFIOGLU

Apoderado

IF-2018-56447372-APN-~~DERM~~#ANMAT



Director Técnico
Matrícula N° 12627

disminución en los valores de sodio menores a 10 meq/l. Dichos eventos son dependientes de la dosis y han aparecido dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento.

Se han reportado reacciones adversas serias relacionadas con hiponatremia asociadas al tratamiento con eslicarbazepina, incluyendo: convulsiones, náuseas y vómitos seguidos de deshidratación, inestabilidad de la marcha y lesión. Asimismo, se ha observado hipocloremia en pacientes con hiponatremia.

De acuerdo a la severidad del cuadro, se debe ajustar la dosis o bien, discontinuar el tratamiento con eslicarbazepina.

Se deben monitorear los niveles de sodio y cloruro durante el tratamiento con eslicarbazepina, en especial, si los pacientes se encuentran bajo tratamiento concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles de sodio y ante la aparición de síntomas de hiponatremia (como náuseas, vómitos, malestar, cefalea, letargo, confusión, irritabilidad, debilidad muscular, disminución del estado de alerta, aumento de la frecuencia o severidad de las convulsiones).

En estudios postcomercialización en pacientes bajo tratamiento con eslicarbazepina, se han observado casos de hiponatremia sintomática y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Pacientes que discontinuaron el tratamiento con eslicarbazepina debido a una hiponatremia normalizaron los niveles de sodio sin requerir tratamiento adicional.

Lesión hepática inducida por fármacos: se han reportado efectos hepáticos con el uso de eslicarbazepina, que implican elevaciones moderadas a severas de las transaminasas (>3 veces el límite superior normal) y en raros casos, elevaciones de la bilirrubina total (>2 veces el límite superior normal). Por lo tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio de las enzimas hepáticas.

La elevación de las transaminasas en conjunto con el aumento de la bilirrubina, sin evidencia de obstrucción, es un indicador de insuficiencia hepática severa.

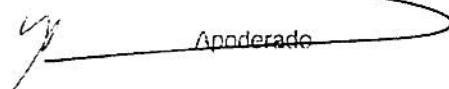
Se debe discontinuar el tratamiento con eslicarbazepina en pacientes con antecedentes de ictericia o con evidencia de daño hepático.

Pruebas anormales de la función tiroidea: se ha observado una disminución, dosis-dependiente, de los valores plasmáticos de T3 y T4 en pacientes tratados con eslicarbazepina. Dichos cambios no han sido asociados con una función tiroidea anormal relacionada con hipotiroidismo. Sin embargo, las pruebas anormales de la función tiroidea se deben evaluar clínicamente.

Reacciones adversas hematológicas: se han reportado casos de pancitopenia, agranulocitosis y leucopenia en pacientes tratados con eslicarbazepina durante la postcomercialización. En estos casos se puede considerar la discontinuación del tratamiento.

Discontinuación del tratamiento: eslicarbazepina debe ser discontinuado en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva y estado epiléptico. En caso de aparición de una reacción adversa severa se puede considerar una discontinuación abrupta del tratamiento.

ALEJANDRO SARAFOGLU


Aprobado

IF-2018-56447372-APN-DERM#ANMAT


Dr. Marcelo B. Fassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas: se debe advertir a aquellos pacientes que operen maquinarias, conduzcan vehículos, desempeñen tareas peligrosas o que requieran completa alerta mental, que la administración de eslicarbazepina puede alterar su capacidad de reacción.

Abuso y dependencia: en estudios clínicos, no se reportaron síntomas sugestivos de abuso con el uso de eslicarbazepina. En un estudio de fase I se ha reportado euforia en el 1,5% de los voluntarios sanos tratados con eslicarbazepina (vs. 0,4% del grupo placebo).

La discontinuación abrupta del tratamiento o una reducción significativa de la dosis, se encuentran asociadas con un síndrome de abstinencia indicativo de dependencia física. Los efectos de eslicarbazepina en la discontinuación abrupta del tratamiento no han sido adecuadamente evaluados. Por lo tanto, se recomienda discontinuar el tratamiento en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva y estado epiléptico.

Poblaciones especiales:

Embarazo: no hay estudios adecuados y bien controlados de eslicarbazepina en mujeres embarazadas.

Con la administración de eslicarbazepina, en ratas, ratones y conejos, se observaron efectos tóxicos tales como teratogenicidad, embrioletalidad y retardo del crecimiento, a dosis clínicamente significativas.

No habiendo estudios adecuados y bien controlados del uso de eslicarbazepina en embarazadas, el producto debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios para la madre superan los riesgos para el feto.

Lactancia: eslicarbazepina se excreta en la leche humana. Debido al potencial de reacciones adversas en lactantes, dependiendo de la importancia de eslicarbazepina para la madre que amamanta se decidirá respecto a interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.

Uso en pacientes pediátricos: no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes menores de 4 años.

Uso en pacientes de edad avanzada: los estudios clínicos de eslicarbazepina, no incluyeron un número significativo de pacientes de edad avanzada, por lo tanto, la eficacia en este grupo de pacientes no ha sido determinada.

Interacciones medicamentosas:

Otras DAE: algunas DAE (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona) pueden inducir isoenzimas que metabolizan a eslicarbazepina y disminuir la concentración plasmática de la misma. Por lo tanto, en pacientes que se encuentren bajo tratamiento concomitante con DAE inductoras de enzimas y eslicarbazepina, se requerirá un aumento de la dosis de esta última.

Sustratos de CYP2C19: eslicarbazepina puede inhibir al CYP2C19 e incrementar la concentración plasmática de drogas que son metabolizadas por esta isoenzima (como fenitoína, clobazam, omeprazol). Por lo tanto, puede ser necesario un incremento de la dosis de eslicarbazepina.

Sustratos de CYP3A4: estudios *in vivo* sugieren que eslicarbazepina puede inducir al CYP3A4 y disminuir la concentración plasmática de drogas que son metabolizadas por esta isoenzima (como simvastatina, lovastatina, rosuvastatina). Por tal motivo, se recomienda un ajuste de la dosis de dichas drogas, si se administran concomitantemente con eslicarbazepina.

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-56447372-APN

MARCELO JASSON
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627



-*Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, valproato, digoxina, metformina:* no se han observado interacciones clínicamente significativas al administrar concomitantemente eslicarbazepina con estas drogas.

-*Etinilestradiol, levonorgestrel:* el uso concomitante de eslicarbazepina y etinilestradiol y/o levonorgestrel produce una disminución de los niveles plasmáticos de dichas hormonas. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos adicionales o no hormonales en pacientes tratados concomitantemente con eslicarbazepina y etinilestradiol y/o levonorgestrel.

-*Warfarina:* se recomienda monitorear el RIN en pacientes tratados concomitantemente con eslicarbazepina y warfarina.

REACCIONES ADVERSAS:

En pacientes entre 4 y 17 años:

En estudios clínicos en 393 pacientes entre 4 y 17 años con crisis de inicio parcial que recibieron tratamiento con eslicarbazepina, 265 realizaron el tratamiento por lo menos durante un año. Las reacciones adversas reportadas en este grupo de pacientes fueron similares a las reportadas en pacientes adultos.

Adultos:

-En monoterapia:

En estudios clínicos en pacientes con epilepsia tratados con dosis de 1200 mg/día y 1600 mg/día de eslicarbazepina, 13% discontinuaron el tratamiento debido a reacciones adversas. Hiponatremia, fue la reacción adversa más frecuentemente observada ($\geq 1\%$), que llevó a la discontinuación del tratamiento.

Durante la fase de discontinuación del tratamiento con DAE y la fase de monoterapia, se observaron (con baja incidencia) mareo, náuseas, somnolencia y fatiga, en comparación con la fase de titulación.

-En tratamiento adyuvante:

En estudios clínicos controlados en pacientes con epilepsia, las tasas de discontinuación fueron del 14%, 25% y 7% en pacientes que recibieron dosis de 800 mg/día, 1200 mg/día y placebo, respectivamente. Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (con una incidencia $\geq 1\%$ y superior a placebo) que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron: mareo, náuseas, vómitos, ataxia, diplopía, somnolencia, cefalea, visión borrosa, vértigo, astenia, fatiga, rash, disartria, temblor.

Las reacciones adversas más comúnmente observadas en pacientes tratados con dosis de 800 mg o 1200 mg de eslicarbazepina ($\geq 2\%$, y superior a placebo), fueron:

Sensoriales: diplopía, visión borrosa, deterioro visual.



Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal, gastritis.

Renales: infecciones del tracto urinario.

Metabólicas y nutricionales: hiponatremia.

Neurológicas: vértigo, mareo, somnolencia, cefalea, ataxia, trastorno del equilibrio, temblor, disartria, deterioro de la memoria, nistagmo, trastorno de la marcha.

Psiquiátricas: depresión, insomnio.


ALEJANDRO SARAFOLGU

Aporerado

IF-2018-56447372-APN-DE...
Li. Mariana...
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

Respiratorias: tos.

Dermatológicas: rash cutáneo.

Vasculares: hipertensión.

Otras: fatiga, astenia, edema periférico, caídas.

Alteraciones en los parámetros de laboratorio: se han observado alteraciones en los parámetros de laboratorio, como: descenso de la hemoglobina y del hematocrito, incremento del colesterol total, triglicéridos, LDL y creatina fosfoquinasa, asociados con el uso de eslicarbazepina, en comparación con el grupo placebo.

Reacciones adversas postcomercialización:

Hematológicas: leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia megaloblástica, pancitopenia (véase PRECAUCIONES).

Metabólicas: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (véase PRECAUCIONES).

SOBREDOSIFICACIÓN

Sintomatología: los síntomas de sobredosis de eslicarbazepina incluyen hiponatremia, mareo, náusea, vómito, somnolencia, euforia, parestesia oral, ataxia, dificultades al caminar y diplopía.

No se han estudiado dosis superiores a 2400 mg/día de eslicarbazepina.

Tratamiento: no se conoce un antídoto específico para eslicarbazepina. En caso de sobredosificación, se recomienda instaurar un tratamiento sintomático y de soporte. Considerar el lavado gástrico y/o la administración de carbón activado.

La hemodiálisis produce una eliminación parcial de eslicarbazepina. Por lo tanto, se debe evaluar la situación clínica del paciente antes de realizar el procedimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o consultar a los centros toxicológicos del Hosp. Posadas (TE 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. 4962-2247/6666).

PRESENTACIÓN

SEPINA 200 / 400 / 600 / 800: envases con 15 y 30 comprimidos.

Comprimidos oblongos, ranurados, bicóncavos de color blanco.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Conservación: Mantener a temperatura entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58726

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Elaborado por: Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires

Ultima revisión: ... /.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

IF-2018-56447372-APN-DERIVACIONES/SECRETARIA

Dr. Alejandro Tassone
Cd. Director Técnico
Matrícula N° 12627



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56447372-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: 6401-18-0 prospectos Certificado N°58726

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 12:38:20 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.05 12:38:21 -03'00'

Proyecto

Información para el paciente

SEPINA 200 – 400 – 600 – 800

ESLICARBAZEPINA ACETATO 200 – 400 – 600 – 800 mg

Comprimidos

Industria Argentina

Expendio bajo receta archivada

Antes de comenzar a tomar el producto, lea detenidamente esta información.

Si tiene alguna duda **CONSULTE A SU MÉDICO.**

Este medicamento ha sido indicado sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si poseen su mismo problema, ya que puede perjudicarlas.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si tiene cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, **INFÓRMELO INMEDIATAMENTE A SU MÉDICO.**

¿Que contiene SEPINA?

Contiene *eslicarbazepina*, una sustancia perteneciente al grupo de medicamentos denominados antiepilépticos.

¿En qué pacientes está indicado el uso de SEPINA?

SEPINA está indicado:

- Tratamiento de las crisis de inicio parcial en pacientes mayores de 4 años, como monoterapia o tratamiento adyuvante.

¿En qué casos no debo tomar SEPINA?

No debe tomarlo si usted:

-Es alérgico (hipersensible) a eslicarbazepina, oxcarbazepina o cualquiera de los demás componentes del producto (ver "Información adicional").

-Sufre un tipo de trastorno del ritmo cardiaco (bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado).

No se debe administrar en pacientes menores de 18 años.

¿Debo informarle a mi médico si padezco algún otro problema de salud?

Sí, usted debe informarle si:

- Ha tenido un empeoramiento de una depresión preexistente, ha pensado hacerse daño, ha sufrido un cambio inusual en su humor o en su comportamiento.

- Ha desarrollado erupciones cutáneas luego de tomar eslicarbazepina.

- Presenta fiebre, rash y/o linfadenopatía (aumento del tamaño de los ganglios), similares a una infección viral aguda.

- Presenta angioedema (hinchazón de la cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para respirar), anafilaxis, edema laríngeo (inflamación de la laringe) u otros signos de reacción alérgica.

- Presenta alteraciones en la marcha y coordinación (como mareo, ataxia –falta de coordinación en los movimientos–, vértigo, trastorno del equilibrio, nistagmo –movimiento involuntario de los globos oculares–).

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Página 1 de 4

Miguel G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

- Presenta fatiga, astenia (debilidad general), hipersomnia (sueño excesivamente prolongado y profundo), sedación, letargo (estado de somnolencia prolongado).
- Presenta deterioro de la memoria, alteración de la atención, amnesia, estado confusional, afasia (trastorno en el lenguaje), desórdenes en el habla, lentitud en el pensamiento, desorientación, retraso psicomotor.
- Presenta diplopía (visión doble), visión borrosa, deterioro visual.
- Se encuentra bajo tratamiento concomitante con drogas que pueden disminuir los niveles de sodio (como diuréticos).
- Presenta náuseas, vómitos, malestar, cefalea, confusión, irritabilidad, debilidad muscular, disminución del estado de alerta, aumento de la frecuencia o severidad de las convulsiones.
- Presenta ictericia (coloración amarillenta de piel y/o mucosas) o problemas severos en el hígado.
- Tiene o ha tenido valores anormales en la prueba funcional de tiroides.
- Presenta alteraciones en el hemograma.

¿Debo informarle a mi médico si estoy embarazada o podría estarlo?

Sí, debe informarle si está embarazada o presume estarlo, como asimismo si planea quedar embarazada.

¿Debo informarle a mi médico si estoy amamantando?

Sí, debe informarle si está amamantando.

¿Puedo conducir, operar maquinarias peligrosas o conducir automóviles durante el inicio del tratamiento con SEPINA?

SEPINA puede enlentecer su pensamiento y habilidades motoras. Evite realizar estas actividades hasta que usted conozca cómo le afecta SEPINA.

¿Qué dosis debo tomar de SEPINA y por cuánto tiempo?

Debe tomar la dosis exacta y durante el tiempo que su médico le ha indicado.

La dosis inicial recomendada en adultos es de 400 mg de eslicarbazepina, una vez al día. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 800 mg a 1600 mg, una vez al día.

En pacientes entre 4 y 17 años, su médico decidirá la dosis inicial y de mantenimiento en función del peso.

Las mismas se encuentran entre 200 y 1200 mg/día.

¿Debo informarle a mi médico si estoy tomando otros medicamentos?

Sí, debe informarle todos los medicamentos que está tomando, incluyendo aquellos de venta libre, vitaminas o suplementos dietarios. Esto es importante ya que eslicarbazepina puede afectar la acción y depuración de otros medicamentos y/o éstos pueden afectar la acción de eslicarbazepina.

En especial infórmele si está bajo tratamiento con: antiepilépticos (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, clobazam, levetiracetam, lamotrigina), omeprazol, simvastatina, rosuvastatina, anticonceptivos hormonales (como etinilestradiol, levonorgestrel), warfarina.

¿Si padezco problemas de riñón, es necesario modificar la dosis de SEPINA?

Sí, es probable que su médico le modifique la dosis si usted padece problemas renales.

¿Si padezco problemas de hígado, es necesario modificar la dosis de SEPINA?

IF-2018-56448158-APN-DERM#ANMAT
Dr. Marcelo G. Tassone
Co-Director Técnico
Matrícula N° 12627

ALEJANDRO SARAFUGLU

Apoderado

Si usted padece insuficiencia hepática leve a moderada, no es necesario modificar la dosis. Si usted padece insuficiencia hepática severa, no se recomienda el uso de SEPINA.

¿En los pacientes de edad avanzada es necesario modificar la dosis?

Si, es probable que su médico le modifique la dosis.

¿Cómo debo tomar SEPINA?

Los comprimidos pueden ingerirse con o fuera de las comidas.

¿Qué debo hacer si necesito interrumpir el tratamiento de SEPINA?

Si usted necesita interrumpir el tratamiento, su médico le indicará como proceder de manera segura.

¿Qué debo hacer si olvido tomar una dosis de SEPINA?

Si usted olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto como lo recuerde; en caso de alcanzar el horario de la siguiente toma, no ingiera más que una dosis.

¿Qué debo hacer si tomo una dosis de SEPINA mayor a la indicada por mi médico?

Si toma más de la cantidad indicada de SEPINA consulte a su médico.

En caso de sobredosificación, concurra al hospital más cercano o consulte a los centros toxicológicos del Hospital Posadas (TE. (011) 4654-6648 / 4658-7777) y del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (TE. (011) 4962-2247/6666).

¿Cuáles son los efectos indeseables que puede ocasionarme el tratamiento con SEPINA?

Como todos los medicamentos, SEPINA puede causar efectos indeseables en algunos pacientes.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas con eslicarbazepina, fueron: diplopía (visión doble), visión borrosa, deterioro visual, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, dolor abdominal, gastritis, infecciones del tracto urinario, mareo, somnolencia, cefalea, ataxia (falta de coordinación en los movimientos), vértigo, trastorno del equilibrio, temblor, disartria (dificultad para hablar), deterioro de la memoria, nistagmo, trastorno de la marcha, depresión, insomnio, tos, rash cutáneo, hipertensión, fatiga, astenia, edema periférico (inflamación de las extremidades), caídas.

Si usted presenta cualquier otro efecto adverso no mencionado aquí, consulte a su médico.

¿Puede presentarse algún otro efecto serio?

Sí, raramente pueden presentarse reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar la vida, las cuales pueden conducir a problemas más graves si no se tratan. Estas reacciones pueden incluir síndrome de Stevens Johnson, reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema y rash asociado con un número variable de las siguientes manifestaciones: fiebre, inflamación de los ganglios linfáticos, hinchazón facial, anormalidades hematológicas y hepáticas.

¿Cómo debo conservar SEPINA?

Debe conservarse a una temperatura entre 15°C y 30°C, preferentemente en su envase original y protegido de la humedad.

No utilice SEPINA después de su fecha de vencimiento.

Mantenga este y todo otro medicamento fuera del alcance de los niños.

INFORMACIÓN ADICIONAL

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-56448158-APN-DEMA#ANMAT

Dr. Alejandro Sarafoglu
Co-Director Técnico
Matrícula No 12627

Apoederado

Página 3 de 4

Composición:

Cada comprimido de Sepina 200 contiene:

Eslicarbazepina acetato 200 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 400 contiene:

Eslicarbazepina acetato 400 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 600 contiene:

Eslicarbazepina acetato 600 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Cada comprimido de Sepina 800 contiene:

Eslicarbazepina acetato 800 mg

Excipientes: povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, c.s.p. 1 comprimido.

Contenido del envase:

SEPINA 200 - 400 - 600 – 800: Envases con 15 y 30 comprimidos.

Comprimidos oblongos, ranurados, bicóncavos de color blanco.

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

Si necesitara mayor información sobre efectos adversos, interacciones con otros medicamentos, contraindicaciones, precauciones o cualquier otro aspecto, podrá consultar el prospecto de SEPINA en la página web de Baliarda: www.baliarda.com.ar

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 Nro. 58726

Director Técnico: Alejandro Herrmann, Farmacéutico.

Elaborado por: Baliarda S.A. Saavedra 1260/62 - Buenos Aires.

Última revisión: .../.../...

ALEJANDRO SARAFUGLU

IF-2018-56448158-APN-DERM#ANMAT

Apoderado

Página 4 de 4

Dr. Marcelo G. Tassoni
Co-Director Técnico
Matricula Nº 12627



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56448158-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Noviembre de 2018

Referencia: 6401-18-0 inf. pacientes Certificado N°58726

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.11.05 12:39:44 -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: 2018.11.05 12:39:44 -03'00'