

Nº Ref.:MT919885/17

FKV/KTV/shl

## RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 21775/17

Santiago, 14 de noviembre de 2017

**VISTO ESTOS ANTECEDENTES:** la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Ana Longoria Villarreal, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT919885, de fecha de 29 de agosto de 2017, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg (OXCARBAZEPINA), Registro Sanitario Nº F-9635/16;

### CONSIDERANDO:

**PRIMERO:** que, mediante la presentación de fecha 29 de agosto de 2017, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-9635/16 del producto farmacéutico TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg (OXCARBAZEPINA).

**SEGUNDO:** que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2017082994133627, emitido por Tesorería General de la República con fecha 29 de agosto de 2017; y

**TENIENDO PRESENTE:** las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

## R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg (OXCARBAZEPINA)**, registro sanitario Nº F-9635/16, concedido a Novartis Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE  
JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA  
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS  
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN  
INTERESADO  
UCD

Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago  
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050  
Mesa Central: (56) 22575 51 01  
Informaciones: (56) 22575 52 01  
[www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Trileptal® Comprimidos recubiertos**  
(OXACARBAZEPINA)

Antiepiléptico.

**DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**

**Forma farmacéutica**

**300 mg:** comprimidos ovalados, ligeramente biconvexos, de color amarillo, ranurados en ambas caras. Con la marca TE/TE grabada en una cara y CG/CG en la otra.

**600 mg:** comprimidos ovalados, ligeramente biconvexos, de color rosa claro, ranurados en ambas caras. Con la marca TF/TF grabada en una cara y CG/CG en la otra.

**Sustancia farmacéutica**

Cada comprimido recubierto con película de Trileptal contiene 300 o 600 mg de oxcarbazepina.

El aspecto de los comprimidos puede variar de un país a otro. Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

**Principio activo**

Oxcarbazepina

**Excipientes**

**Comprimidos Recubiertos**

- **Comprimido de 300 mg:** ~~dióxido de silicio, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo, macrogol 8000, talco, dióxido de titanio.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario
- **Comprimido de 600 mg:** ~~dióxido de silicio coloidal, crospovidona, hipromelosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol 4000, talco, dióxido de titanio.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

**INDICACIONES**

Trileptal está indicado en adultos y niños a partir de 4 años de edad para el tratamiento de la:

- ~~Convulsiones epilépticas parciales (que incluyen los subtipos de convulsiones simples, complejas y parciales que progresan a convulsiones generalizadas secundarias) y de las~~
- ~~Convulsiones generalizadas tónico-clónicas.~~
- Epilepsia generalizada, tónico-clónica y de epilepsias parciales, con o sin generalización secundaria.

|                                                                                                                                                                         |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE</b><br>DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS<br>SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS<br>OFICINA MODIFICACIONES |                    |
| <b>15 NOV 2017</b>                                                                                                                                                      |                    |
| N° Ref.:                                                                                                                                                                | <u>MT919885/17</u> |
| N° Registro:                                                                                                                                                            | <u>F-9635/16</u>   |
| Firma Profesional:                                                                                                                                                      | <u>[Firma]</u>     |

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Trileptal está indicado como anti-epiléptico de primera elección ya sea en monoterapia o como tratamiento complementario.

Trileptal puede sustituir a otros antiepilépticos cuando el tratamiento en curso no proporcione un control suficiente de las convulsiones (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS)

**POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

**Posología**

Trileptal se puede utilizar en monoterapia o asociado combinado a otros antiepilépticos. En monoterapia o tratamiento complementario, el tratamiento con Trileptal se inicia con una dosis clínicamente eficaz que se administra repartida en dos tomas (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS). Según la respuesta clínica del paciente, cabe la posibilidad de aumentar la dosis.

Al instaurar un tratamiento con Trileptal en reemplazo de otros antiepilépticos se debe reducir paulatinamente la dosis de los antiepilépticos concomitantes del antiepiléptico concomitante. Como tratamiento complementario, dado que aumenta la carga antiepiléptica total del paciente, dado que la carga antiepiléptica total del paciente es elevada, puede ser necesario reducir la dosis del antiepiléptico concomitante o aumentar la dosis de Trileptal de forma más lenta (véase el apartado INTERACCIONES).

**Análisis farmacológico de sangre**

La oxcarbazepina ejerce su efecto terapéutico principalmente a través de su metabolito activo MHD (el 10-monohidroxiderivado de la oxcarbazepina), véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

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

- disfunción renal (véase el apartado POSOLOGÍA EN LA DISFUNCIÓN RENAL).  
Variaciones de la función renal (véase el epígrafe Disfunción renal).
- Embarazo (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).
- Uso simultáneo de medicamentos inductores de enzimas hepáticas (véase el apartado INTERACCIONES).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Población destinataria general****Adultos****Monoterapia y tratamiento complementario****Dosis inicial recomendada**

El tratamiento debe comenzar con una dosis de 600 mg al día (8-10 mg/kg/día), repartida en dos tomas.

**Dosis de mantenimiento**

Se consigue un efecto terapéutico adecuado con dosis de entre 600 mg/día y 2400 mg/día. ~~Si estuviera indicado clínicamente,~~ Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis inicial cada semana aproximadamente, a razón de 600 mg/día como máximo, a fin de lograr la respuesta clínica deseada.

**Dosis máxima recomendada**

En un entorno hospitalario controlado, se han administrado dosis de hasta 2400 mg/día durante un período de 48 horas.

No se han estudiado metódicamente dosis superiores a 2400 mg/día en los ensayos clínicos.

~~Solo existen pocos~~ Apenas hay casos de administración de dosis de hasta 4200 mg/día.

**Poblaciones especiales****Pacientes pediátricos****Dosis inicial recomendada**

En monoterapia o tratamiento complementario, Trileptal debe administrarse al inicio en dosis de 8-10 mg/kg/día, repartida en dos tomas.

**Dosis de mantenimiento**

La dosis de mantenimiento prevista de Trileptal en tratamiento complementario es de 30-46 mg/kg/día y debe lograrse alcanzarse en un período de dos semanas.

En un estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de 3 a 17 años) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 46 mg/kg/día, la dosis diaria mediana fue de 31 mg/kg/día (intervalo de variación: 6-51 mg/kg/día). ~~En un~~ En otro estudio de tratamiento complementario en pacientes pediátricos (de entre 1 mes y 4 años de edad) en el que se tenía previsto alcanzar una dosis diaria de 60 mg/kg/día, se logró una dosis final de al menos 55 mg/kg/día en el 56% de los pacientes.

**Dosis máxima recomendada**

~~Si estuviera indicado clínicamente,~~ Si hay indicación clínica, se puede aumentar la dosis cada semana aproximadamente, a razón de 10 mg/kg/día como máximo partiendo de la dosis inicial, hasta una dosis diaria máxima de 60 mg/kg/día, a fin de lograr la respuesta clínica deseada (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Efecto de la depuración del MHD ajustada por peso sobre la posología pediátrica**

En monoterapia o tratamiento complementario, se observó que la depuración aparente (l/h/kg) del MHD (el metabolito activo de la oxcarbazepina) normalizada por peso corporal disminuía con la edad, de modo que los niños de entre 1 mes y 4 años de edad pueden necesitar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) dos veces mayor que la de los adultos, y los niños de 4 a 12 años pueden precisar una dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) un 50% mayor que la de los adultos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

**Efecto de la comedicación antiepiléptica con actividad inductora de enzimas enzimática sobre la posología pediátrica**

En niños de entre 1 mes y <4 años de edad, la influencia de los antiepilépticos inductores de enzimas enzimáticos sobre la depuración aparente normalizada por peso es más pronunciada que en los niños de mayor edad. ~~En tales niños,~~ En los niños de 1 mes a < 4 años, cuando Trileptal se use como tratamiento complementario con antiepilépticos inductores enzimáticos de enzimas, ~~puede que sean podrían ser~~ necesarias dosis de oxcarbazepina (por peso corporal) alrededor de un 60% mayor que las que se utilizarían si se administrara en monoterapia o como tratamiento complementario con antiepilépticos sin actividad inductora enzimática ~~que no son inductores enzimáticos~~. En niños de mayor edad tratados con antiepilépticos inductores enzimáticos de enzimas, puede requerirse una dosis (por peso corporal) ligeramente apenas algo mayor que la que necesitarían niños de características similares en monoterapia.

No se han realizado ensayos clínicos comparativos con Trileptal en niños menores de 1 mes.

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No es necesaria ninguna recomendación posológica especial en pacientes ancianos, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión. No obstante, se recomienda adaptar la posología en los pacientes ancianos con disfunción renal (depuración de creatinina <30 ml/min; consúltese más adelante las recomendaciones posológicas en caso de disfunción renal). ~~el apartado de posología en la disfunción renal~~.

Se deben supervisar de cerca los valores de sodio en los pacientes que presenten ~~corren~~ riesgo de padecer hiponatremia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Disfunción hepática**

No es necesario adaptar la posología en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática severa grave; de modo que hay que tener precaución a la hora de administrarlo a tales pacientes (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Disfunción renal**

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min), Trileptal debe administrarse al principio a la mitad de la dosis inicial usual (300 mg/día) y luego se debe aumentar lentamente la dosis hasta obtener la respuesta clínica deseada (véanse los apartados FARMACOLOGÍA CLÍNICA y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Modo de administración**

Los comprimidos son ranurados y pueden partirse por la mitad a fin de que el paciente los pueda ingerir con mayor facilidad. Se dispone de Trileptal en suspensión oral para los niños pequeños y demás pacientes que no puedan deglutir los comprimidos o cuando la dosis requerida no se pueda administrar en comprimidos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

La suspensión oral y los comprimidos recubiertos de Trileptal son bioequivalentes e intercambiables a dosis iguales (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Trileptal puede administrarse con o sin alimentos (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

### 1.1 CONTRAINDICACIONES

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

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Hipersensibilidad

Desde Durante la comercialización del producto medicamento, se han descrito notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata, tales como exantema, prurito, urticaria, angioedema y anafilaxia, edema angioneurótico, así como reacciones anafilácticas. Se han señalado registrado casos de anafilaxia y edema angioneurótico angioedema de la laringe, la glotis, los labios y los párpados después tras la ingestión de la primera dosis o con dosis posteriores de Trileptal o de las dosis siguientes. Los pacientes que ~~presenten tales reacciones después de recibir Trileptal deben suspender el tratamiento y empezar un tratamiento alternativo. Si un paciente sufre estas reacciones durante el tratamiento con Trileptal, se suspenderá la administración del medicamento y se instaurará un tratamiento alternativo.~~

~~Debe señalarse a los pacientes que aproximadamente el 25-30% de los que han mostrado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina pueden presentar reacciones similares con Trileptal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).~~

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que alrededor de un 25-30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con Trileptal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

~~También pueden observarse producirse reacciones de hipersensibilidad (incluso reacciones de hipersensibilidad multiorgánica) (incluidas las reacciones de hipersensibilidad con afectación multiorgánica) en pacientes sin antecedentes de hipersensibilidad a la carbamazepina. Tales reacciones pueden afectar la piel, el hígado, la sangre y el sistema linfático u otros órganos, ya sea individualmente o en forma conjunta colectivamente, en el contexto de una reacción sistémica (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En general, Trileptal debe suspenderse retirarse de inmediato inmediatamente si se observan aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad.~~

#### Efectos cutáneos

En muy raras ocasiones se han registrado reacciones cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) y el eritema multiforme, asociadas al uso de Trileptal. Los pacientes con reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser peligrosas y, excepcionalmente, mortales. Se han registrado casos asociados a Trileptal tanto en niños como en adultos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción fue de 19 días. Se han registrado varios casos aislados de recidiva de la reacción cutánea grave al reanudar la administración de Trileptal. Si un paciente tratado con Trileptal presenta una reacción cutánea, se considerará la conveniencia de suspender su administración y de prescribir otro antiepiléptico.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Farmacogenómica**

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones cutáneas adversas que pueden afectar a los pacientes propensos.

**Asociación con el alelo B\*1502 del HLA**

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés tailandesa revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B\*1502 en estos pacientes. La oxcarbazepina y la carbamazepina tienen una estructura química similar, de modo que es posible que los pacientes portadores del alelo B\*1502 corran asimismo un elevado riesgo de padecer reacciones cutáneas, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), con la oxcarbazepina, tratados con oxcarbazepina corran asimismo un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas de tipo SSJ o NET.

La frecuencia del alelo B\*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas y superior al 15% en las poblaciones filipinas y algunas poblaciones malasias. Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2 y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B\*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a de las poblaciones genéticamente propensas se debe considerar la conveniencia de analizar la presencia del alelo B\*1502 antes de iniciar un tratamiento con Trileptal (véase a continuación Información para los profesionales sanitarios). Trileptal no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B\*1502 ha dado resultados positivos, Trileptal no debe administrarse a pacientes en los que se haya detectado el B\*1502, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B\*1502 puede constituir un factor de riesgo de aparición desarrollo de SJS/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a SJS/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B\*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SJS/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en pacientes que pertenecen a poblaciones con baja prevalencia de B\*1502 o que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SJS/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado (presencia o ausencia) de la presencia o ausencia del B\*1502.

**Asociación con el alelo A\*3101 del HLA**

El alelo A\*3101 del HLA puede constituir un factor de riesgo de aparición desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

La frecuencia de este alelo varía considerablemente de sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona ~~e~~ y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas (~~aunque-pero~~ a veces puede ser del 5–12%. Se ha estimado una frecuencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (Navajo y Sioux de EE.UU. y Seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de ~~sus~~ los dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

Algunos datos indican que el A\*3101 se asocia a un mayor riesgo de padecer reacciones cutáneas adversas inducidas por la carbamazepina, p. ej.: SJS, NET, DRESS, formas ~~e~~ menos grave-severas de PEGA y exantemas maculopapulosos.

No se dispone de datos suficientes para recomendar una prueba de detección ~~de la presencia~~ del alelo A\*3101 en los pacientes antes de iniciar el tratamiento con oxcarbazepina. En general, no se recomienda el cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Trileptal, pues el riesgo de SJS, NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia de la presencia o ausencia del estado del A\*3101.

#### **Limitación del cribado genético**

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuados del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B\*1502 que reciban Trileptal no padecerán SJS/NET y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SJS/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del A\*3101 que reciban Trileptal no padecerán SJS, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer estas reacciones cutáneas severas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles –como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el grado de vigilancia dermatológica el nivel de monitorización dermatológica– en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

#### **Información para los profesionales sanitarios**

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B\*1502 ~~del~~ HLA, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B\*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A\*3101 del HLA. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A\*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Riesgo de agravamiento de las convulsiones**

Se ha comunicado un riesgo de agravamiento de las convulsiones con Trileptal. Ello se observa especialmente en niños, pero también puede ocurrir en los adultos. En caso de agravamiento de las convulsiones es necesario suspender la administración de Trileptal.

**Hiponatremia**

Se han observado concentraciones séricas de sodio inferiores a 125 mmol/l, usualmente por lo general asintomáticas y que no exigen ajustes terapéuticos, hasta en el 2,7% de los pacientes tratados con Trileptal. La experiencia adquirida en los ensayos clínicos indica que las concentraciones séricas de sodio se normalizan después de reducir o de interrumpir la administración de Trileptal o de tratar al paciente de manera conservadora (p.ej., con restricción de líquidos consumo de líquidos restringido).

En pacientes con trastornos renales asociados a bajas concentraciones de sodio (p.ej., síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH]) o que reciben un tratamiento hiponatremiante simultáneo (p.ej., diuréticos, fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), se deben valorar las concentraciones séricas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, Posteriormente, se deben volver a determinar las concentraciones séricas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos.

Si el paciente comienza a utilizar hiponatremiantes mientras recibe tratamiento con Trileptal, debe seguirse ese mismo procedimiento de vigilancia de la concentración de sodio. debe seguirse un procedimiento idéntico al de los controles de la concentración de sodio. En general, si se perciben aparecen síntomas clínicos de hiponatremia durante el tratamiento con Trileptal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), cabe plantearse la determinación de la concentración sérica de sodio. se puede determinar la concentración sérica de sodio. En otros pacientes dicha concentración puede valorarse cuando se les realicen los análisis clínicos habituales.

Se debe pesar con periodicidad a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca o insuficiencia cardíaca secundaria, a fin de descartar retenciones de líquido. En caso de retención de líquido o de empeoramiento de la cardiopatía, se debe determinar la concentración sérica de sodio. La restricción hídrica es una importante medida compensatoria de la hiponatremia. Dado que la oxcarbazepina puede provocar muy esporádicamente alteraciones de la conducción cardíaca, los pacientes con trastornos preexistentes de la conducción (p. ej., bloqueo auriculoventricular, arritmia) deben ser objeto de una observación cuidadosa.

**Hipotiroidismo**

El hipotiroidismo es una reacción adversa extremadamente inusual muy infrecuente a la oxcarbazepina. No obstante, En los pacientes pediátricos, dada la importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo infantil posterior al nacimiento, es aconsejable efectuar una prueba de la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento con Trileptal, especialmente en los menores de dos años de edad. Se recomienda la vigilancia de la función tiroidea en todos los pacientes pediátricos durante el tratamiento.

**Función hepática**

Se han comunicado casos muy esporádicos de hepatitis, que casi siempre se resolvieron favorablemente. Ante la sospecha de hepatitis, se debe considerar la posibilidad-conveniencia de interrumpir el tratamiento con Trileptal. Se debe tener cautela a la hora de administrar

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

tratamiento tratar a los pacientes con disfunción hepática grave severa (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

**Función renal**

En los pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) se debe tener cautela durante el tratamiento con Trileptal, especialmente con respecto a la dosis inicial y el aumento de la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

**Efectos Hemáticos**

Desde la comercialización del medicamento producto se han observado notificado muy contados casos muy infrecuentes de agranulocitosis, anemia aplásica y pancitopenia en pacientes tratados con Trileptal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Sin embargo, debido a la incidencia muy tan baja de estas reacciones y a la presencia de factores de confusión (p.ej., enfermedades primarias preexistente, comedicación), no se ha comprobado que exista una relación de causalidad. no puede confirmarse la relación de causalidad.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si aparecen signos de depresión medular importante.

**Ideas y conductas suicidas**

Se han registrado ideas de suicidio y comportamientos suicidas. Se han comunicado ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en distintas diversas indicaciones. Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados y comparativos de antiepilépticos con placebo realizados reveló un riesgo ligeramente algo mayor de ideas de suicidio y comportamientos y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo subyacente de este riesgo.

Por consiguiente, hay que vigilar la manifestación de ideas y conductas suicidas en los pacientes y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de los mismos) que busquen asesoramiento médico.

Por consiguiente, debe vigilarse la posible aparición de indicios de ideas y conductas suicidas en los pacientes y debe considerarse la conveniencia de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales indicios, se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que busquen asesoramiento médico.

**Interacciones**

**Anticonceptivos hormonales:** se debe advertir a las mujeres en edad de procrear con posibilidad de quedar embarazadas que el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de este tipo de anticonceptivos. (véanse los apartados INTERACCIONES y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR). Durante el tratamiento con Trileptal, se recomienda utilizar formas anticonceptivas adicionales de naturaleza no hormonal.

**Bebidas alcohólicas**

Se debe tener cuidado al consumir bebidas alcohólicas en asociación con Trileptal, pues es posible que se produzca un efecto sedante aditivo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

Efectos de la retirada

Al igual que sucede con todos los antiepilépticos, Trileptal debe retirarse gradualmente para reducir al mínimo la posibilidad de aumento de la frecuencia de convulsiones.

Conducción y uso de máquinas

Con el uso de Trileptal se han registrado reacciones adversas tales como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, trastornos visuales, hiponatremia y estado de vigilia insuficiente (véase la lista completa de reacciones en el apartado REACCIONES ADVERSAS), especialmente al inicio del tratamiento o cuando se ajusta la dosis (más frecuentemente durante la fase de aumento). Así pues, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia (en más del 10% de los pacientes) son: somnolencia, cefalea, mareos, diplopía, náuseas, vómitos y fatiga.

En los ensayos clínicos, los ~~acontecimientos~~ eventos adversos ~~solían ser~~ fueron por lo general ~~leves o moderados, efímeros y ocurrían sobre todo al comienzo del tratamiento de naturaleza transitoria y aparición sobre todo al comienzo del tratamiento~~

El análisis del perfil toxicológico por sistema orgánico se basa en los ~~acontecimientos~~ eventos adversos que se consideraron relacionados con Trileptal en los ensayos clínicos. También se tuvieron en cuenta los informes de ~~acontecimientos~~ eventos adversos que revestían importancia clínica procedentes de los programas de acceso ampliado y de la experiencia adquirida desde la comercialización del producto.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 2) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Tabla 2: Reacciones adversas

|                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Infrecuente                                            | Leucocitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Muy raras                                              | Depresión de la médula ósea, anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia, neutrocitopenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Trastornos del sistema inmunitario</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Muy raras                                              | Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad (incluida la hipersensibilidad con afectación multiorgánica) caracterizada por manifestaciones como exantema o fiebre Pueden verse afectados otros órganos o sistemas, como la sangre y el sistema linfático (p. ej., eosinofilia, trombocitopenia, leucoetopenia, linfadenopatía, esplenomegalia), el hígado (p. ej., hepatitis, valores anormales en las pruebas de la función hepática), los músculos y las articulaciones (p. ej., inflamación articular, mialgia, artralgia), el sistema nervioso (p. ej., encefalopatía hepática), los riñones (p. ej., insuficiencia renal, nefritis intersticial, proteinuria), los pulmones |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

|                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                               | (p. ej., edema pulmonar, asma, broncoespasmos, neumonía intersticial, disnea), angioedema                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos endocrinos</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Frecuentes</b>                                                                                                             | <u>Aumento de peso</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Muy raro                                                                                                                      | Hipotiroidismo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Frecuente                                                                                                                     | Hiponatremia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Muy raro                                                                                                                      | Hiponatremia* asociada a signos y síntomas tales como convulsiones, encefalopatía, estado de vigilia insuficiente, confusión (véanse otras reacciones adversas en el apartado epígrafe TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO), trastornos visuales (p. ej., visión borrosa), hipotiroidismo, vómitos, náuseas, deficiencia de ácido fólico |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Frecuente                                                                                                                     | Agitación (p.ej., nerviosismo), inestabilidad emocional, estado de confusión, depresión, apatía                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy frecuente                                                                                                                 | Somnolencia, cefalea, mareos                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Frecuente                                                                                                                     | Ataxia, temblor, nistagmo, trastorno de la atención, amnesia                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos oculares</b>                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy frecuente                                                                                                                 | Diplopía                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Frecuente                                                                                                                     | Vista borrosa, trastornos visuales                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Trastornos del oído y del laberinto</b>                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Frecuente                                                                                                                     | Vértigo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy raras                                                                                                                     | Bloqueo auriculoventricular, arritmia                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Trastornos vasculares</b>                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy raras                                                                                                                     | Hipertensión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy frecuente                                                                                                                 | Vómitos, náuseas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Frecuente                                                                                                                     | Diarrea, dolor abdominal, estreñimiento                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Muy raras                                                                                                                     | Pancreatitis o aumento de lipasas o amilasas                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Trastornos hepato biliares</b>                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy raro                                                                                                                      | Hepatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Frecuente                                                                                                                     | Exantema, alopecia, acné                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Infrecuente                                                                                                                   | Urticaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Muy raras                                                                                                                     | Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Lyell), angioedema, eritema multiforme                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Trastornos osteomusculares, del tejido conectivo y óseos-<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy raras                                                                                                                     | Lupus eritematoso sistémico                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Muy frecuente                                                                                                                 | <u>Cansancio-Fatiga</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Frecuente                                                                                                                     | Astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Pruebas complementarias</b>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Infrecuente                                                                                                                   | Aumento de enzimas hepáticas, aumento de fosfatasa alcalina en sangre                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Muy raras                                                                                                                     | Aumento de amilasa, aumento de lipasa                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\*Muy esporádicamente pueden manifestarse hiponatremias clínicamente significativas con el uso de Trileptal (sodio inferior a 125 mmol/l). Por lo general se producen observaron durante los tres primeros meses de tratamiento con Trileptal, si bien hubo pacientes que presentaron por primera vez cifras de sodio sérico inferiores a 125 mmol/l más de un año después del inicio del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los ensayos clínicos con niños de entre 1 mes y ≤4 años de edad, la somnolencia fue la reacción adversa más frecuente (aproximadamente en el 11% de los pacientes). Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia 1% – < 10% (frecuentes) fueron: ataxia, irritabilidad, vómitos, letargia, fatiga cansancio, nistagmo, temblores, menor disminución del apetito y aumento de ácido úrico en sangre.

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Reacciones Adversas en notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida) Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas y de casos publicados**

Desde la comercialización de Trileptal se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura específica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Síndrome de secreción inadecuada de vasopresina [ADH] con ~~signos y síntomas~~ de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sanguínea), vómitos, cefalea, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Exantema de origen medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA).

**Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos**~~Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones quirúrgicas~~

Caídas.

**Trastornos del sistema nervioso**

Trastornos del habla (como disartria); con mayor frecuencia durante la fase de aumento de la dosis de Trileptal.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Se han recibido informes de disminución de la densidad mineral ósea reducida, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento prolongado con Trileptal. No se ha identificado el mecanismo por el que la oxcarbazepina afecta al metabolismo óseo.

**INTERACCIONES**

**Inhibición enzimática**

La oxcarbazepina se evaluó en microsomas hepáticos humanos para determinar si inhibía las principales formas enzimáticas del citocromo P450 responsables del metabolismo de otros fármacos medicamentos. Los resultados demostraron indican que la oxcarbazepina y su metabolito farmacológicamente activo (el monohidroxiderivado, el derivado monohidroxilado, MHD) inhiben el la CYP2C19. Por lo tanto, ~~podrían observarse interacciones al administrar Trileptal con medicamentos metabolizados por el CYP2C19~~ Por consiguiente, cabe la posibilidad de que ocurran interacciones si se administran dosis elevadas de Trileptal con fármacos metabolizados por la CYP2C19 (p. ej., el fenobarbital y la fenitoína, como se describe más adelante (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, véase más adelante). En algunos pacientes tratados con Trileptal y medicamentos fármacos metabolizados a través del por la CYP2C19, puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación. En los microsomas hepáticos humanos, la oxcarbazepina y el MHD inhiben poco o nada los siguientes citocromos: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11. tienen una capacidad escasa o

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

nula de funcionar como inhibidores de las siguientes enzimas: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP4A9 y CYP4A11.

## Inducción enzimática

Tanto *in vivo* como *in vitro* la oxcarbazepina y el MHD inducen los citocromos CYP3A4 y CYP3A5, que son las isoenzimas CYP3A4 y CYP3A5 responsables del metabolismo de los antagonistas del calcio dihidropiridínicos de la dihidropiridina cálcica, los anticonceptivos orales y los antiepilépticos (como la carbamazepina), lo cual resulta en una menor concentración plasmática de estos medicamentos (véase más adelante). La disminución de la concentración plasmática también puede observarse con otros medicamentos que se metabolizan principalmente a través de los citocromos CYP3A4 y CYP3A5, como algunos inmunodepresores (p. ej., ciclosporina). También puede observarse una disminución de la concentración plasmática de otros medicamentos que se metabolizan principalmente a través de las isoformas CYP3A4 y CYP3A5, como algunos inmunodepresores (p. ej., la ciclosporina).

*In vitro*, la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de la UDP-glucuronosiltransferasa. Por consiguiente, ~~in vivo es improbable que ejerzan~~ es improbable que ejerzan in vivo un efecto sobre los fármacos que se eliminan principalmente por conjugación a través de UDP-glucuronosiltransferasas (p.ej., el ácido valproico y la lamotrigina). A pesar del escaso potencial inductor de la oxcarbazepina y el MHD, puede ser necesario aumentar la dosis de la comedicación que se metabolice a través de la CYP3A4 o por conjugación (UDPGT). De todas formas, ~~habida cuenta de que son inductores débiles, puede ser necesario aumentar la dosis de la comedicación que se metabolice a través del CYP3A4 o por conjugación (UDPGT).~~ Si se interrumpe el tratamiento con Trileptal, puede ser necesario reducir la dosis de la comedicación.

Los estudios de inducción efectuados con hepatocitos humanos han confirmado que la oxcarbazepina y el MHD son inductores débiles de las isoformas de las subfamilias 3A4 y 2B del CYP, de la forma 3A4 y la subfamilia 2B del CYP. Se desconoce la capacidad de la oxcarbazepina o del MHD para inducir otras isoformas del CYP.

### Antiepilépticos e inductores enzimáticos

Las posibles interacciones de Trileptal con otros antiepilépticos fueron investigadas en los estudios clínicos. El efecto de estas interacciones sobre las cifras medias de AUC y  $C_{min}$  se resume en la Tabla 3.

**Tabla 3**

**Resumen de interacciones de antiepilépticos con Trileptal**

| Antiepilépticos | Influencia de Trileptal sobre el antiepiléptico | Influencia del antiepiléptico sobre Trileptal <u>MHD</u> |
|-----------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Coadministrado  | Concentración                                   | Concentración                                            |
| Carbamazepina   | Disminución del 0-22%                           | Disminución del 40%                                      |
| Clobazam        | No estudiado                                    | Ninguna influencia                                       |
| Felbamato       | No estudiado                                    | Ninguna influencia                                       |
| Fenobarbital    | Aumento del 14-15%                              | Disminución del 30-31%                                   |
| Fenitoina       | Aumento del 0-40%                               | Disminución del 29-35%                                   |
| Ácido valproico | Ninguna influencia                              | Disminución del 0-18%                                    |
| Lamotrigina     | Ninguna influencia                              | Ninguna influencia                                       |

*In vivo*, la concentración plasmática de fenitoína aumenta hasta un 40% cuando se coadministra Trileptal se administra en dosis superiores a 1200 mg/día. Por lo tanto, si en el

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

### FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg

transcurso de un tratamiento complementario se administran dosis de Trileptal mayores que 1200 mg/día, puede que sea preciso disminuir la dosis de la fenitoína (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En cambio ~~No obstante~~, el aumento de la concentración de fenobarbital es pequeño (15%) cuando éste se administra con Trileptal.

Se ha visto que inductores potentes de las formas del citocromo P450 o la UGT (p. ej., la rifampicina, la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital reducen la concentración plasmática de MHD (29-49%).

No se ha observado autoinducción con Trileptal.

#### Anticonceptivos hormonales

Trileptal afecta dos componentes de un anticonceptivo oral (el etinilestradiol [EE] y el levonorgestrel [LNG]). Los valores medios de los AUC del EE y del LNG disminuyen en aproximadamente alrededor de un 48-52% y 32-52%, respectivamente. No se han efectuado estudios con otros anticonceptivos orales ni con implantes anticonceptivos. Por lo tanto, el uso simultáneo de Trileptal con anticonceptivos hormonales puede anular la eficacia de estos últimos (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y HOMBRES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).

#### Antagonistas del calcio

Tras la administración repetida de Trileptal ~~con felodipino, el AUC el AUC del felodipino disminuye en un 28%. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas permanecen dentro del intervalo terapéutico recomendado de la gama terapéutica recomendada.~~

Por otro lado, el verapamilo reduce en un 20% la concentración plasmática de MHD. Esta reducción no reviste importancia clínica.

#### Otras interacciones

La cimetidina, la eritromicina y el dextropropoxifeno no afectan la farmacocinética del MHD, y la viloxazina altera mínimamente la concentración plasmática de MHD (alrededor de un 10% más después de la coadministración repetida). Los resultados obtenidos con la warfarina no evidencian ninguna interacción con ~~el principio activo de~~ Trileptal administrado en dosis únicas o repetidas.

### EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR

#### Embarazo

##### Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, incluso entre ellos malformaciones. ~~Datos sobre un cierto número de~~ Los datos obtenidos con un reducido número de embarazos indican que la oxcarbazepina puede causar defectos congénitos graves cuando se administra durante la gestación. Las malformaciones congénitas ~~más frecuente~~ observadas con más frecuencia con la oxcarbazepina es la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, la fisura palatina con labio leporino, el síndrome de Down, la displasia de cadera (tanto unilateral como bilateral), la esclerosis tuberosa y la malformación congénita del oído.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

Según datos de un registro norteamericano de embarazos, la tasa de anomalías malformaciones congénitas importantes –definidas como «toda anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética que se diagnostique en las 12 semanas posteriores al nacimiento»–, era del 2,0% (IC del 95%: 0,6; 5,1%) entre las madres expuestas a una monoterapia con oxcarbazepina durante el primer trimestre. Cuando se compara con gestantes no expuestas a ningún antiepiléptico, el riesgo relativo (RR) de anomalía congénita en las gestantes que reciben oxcarbazepina es de 1,6 (IC del 95%: 0,46; 5,7).

**Consideraciones clínicas**

Teniendo en cuenta estos datos:

- Si la mujer que recibe Trileptal se queda o desea quedarse embarazada o si fuera necesario instaurar un tratamiento con Trileptal durante el embarazo, deben sopesarse cuidadosamente los posibles beneficios del medicamento frente al riesgo de malformaciones fetales. Esto es especialmente importante durante los tres primeros meses de la gestación.
- Deben administrarse dosis mínimas eficaces.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, en edad de procrear, Trileptal debe administrarse en monoterapia siempre que sea posible.
- Se debe orientar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

**Vigilancia y prevención**

Los antiepilépticos pueden acrecentar la deficiencia de ácido fólico, que es una posible causa de anomalía fetal. Se aconseja la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo.

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD (~~el metabolito activo de la oxcarbazepina el derivado 10-monohidroxilado~~ que es el metabolito activo de la oxcarbazepina) puede disminuir gradualmente durante el embarazo. Se recomienda vigilar cuidadosamente la respuesta clínica en las mujeres que reciben tratamiento con Trileptal durante el embarazo, y se debe considerar la posibilidad de valorar las fluctuaciones de la concentración plasmática de MHD para garantizar un control suficiente de la epilepsia durante la gestación (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). También debe considerarse la posibilidad de vigilar la concentración plasmática de MHD después del parto, sobre todo si se ha aumentado la medicación durante el embarazo.

**En el neonato**

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el recién nacido neonatales causados por antiepilépticos. Como medida de precaución, se debe administrar vitamina K<sub>1</sub> durante las últimas semanas de la gestación, así como al recién nacido neonato.

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) atraviesan la placenta. La concentración plasmática neonatal y la concentración plasmática materna de MHD fueron similares en un caso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Datos en animales**

Los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en roedores y conejos revelaron un aumento de la incidencia de mortalidad embriofetal y un cierto retraso en el crecimiento pre- y posnatal de las crías con dosis que eran tóxicas para la progenitora. Hubo un aumento de malformaciones fetales en la rata en uno de los ocho estudios de toxicidad embriofetal que se realizaron con la oxcarbazepina o el MHD en dosis que también fueron tóxicas para la progenitora. Los datos conjuntos de todos los estudios con animales indican que la oxcarbazepina tiene un escaso potencial teratogénico en las dosis de interés clínico. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales como para descartar un efecto teratogénico de la oxcarbazepina.

**Lactancia**

**Resumen de los riesgos**

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) se excretan en la leche materna humana. El cociente entre la concentración láctea y la plasmática es de 0,5 para ambos. Se desconocen los efectos en el lactante expuesto a Trileptal por esta vía. Trileptal no debe utilizarse durante la lactancia.

**Mujeres y varones con capacidad para procrear**

**Anticoncepción**

**Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas)**

~~Se debe pedir a las mujeres en edad de procrear que usen anticonceptivos extremadamente eficaces (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen EE y LNG (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).~~

Se debe pedir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que usen anticonceptivos de gran eficacia (preferentemente no hormonales, por ejemplo, implantes intrauterinos) durante el tratamiento con Trileptal. Trileptal puede anular el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen EE y LNG (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES).

**Infecundidad**

No se dispone de datos de fecundidad en el ser humano.

En la rata, la fecundidad de machos y hembras permaneció inalterada ante dosis orales de oxcarbazepina y MHD de hasta 150 y 450 mg/kg/día, respectivamente. No obstante, se apreció una alteración de la ciclicidad del estro y números reducidos de cuerpos lúteos, implantaciones y embriones vivos en las hembras expuestas a la mayor dosis de MHD.

**SOBREDOSIS**

Se han registrado casos aislados de sobredosis. La dosis máxima consumida fue de unos 48 000 mg.

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Signos y síntomas**

**Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico:** hiponatremia.

**Trastornos oculares:** diplopía, miosis, visión borrosa.

**Trastornos gastrointestinales:** náuseas, vómitos, hipercinesia.

**Trastornos generales y en el lugar de administración:** cansancio.

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:** fatiga.

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

**Trastornos del sistema nervioso:** ~~modorra~~ adormecimiento y somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblores, trastornos de la coordinación (coordinación anómala), convulsiones, cefalea, coma, pérdida de conocimiento, discinesia.

**Trastornos psiquiátricos:** agresividad, agitación, estado de confusión.

**Trastornos vasculares:** hipotensión.

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino mediastínicos:** disnea.

**Tratamiento**

No existe un antídoto específico. Se debe administrar un el tratamiento sintomático y de apoyo ; según que proceda. Cabe la posibilidad de eliminar el fármaco por lavado gástrico o de inactivarlo con carbón activado.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA****Modo de acción**

La actividad farmacológica de Trileptal (oxcarbazepina) es ejercida principalmente por el metabolito activo (MHD) de la oxcarbazepina (véase el epígrafe Biotransformación y metabolismo del apartado FARMACOCINÉTICA véase FARMACOCINÉTICA—BIOTRANSFORMACIÓN/METABOLISMO). ~~El modo de acción de la oxcarbazepina y del MHD~~ Se considera que el modo de acción de la oxcarbazepina y del MHD estriba principalmente en el bloqueo de los canales de sodio sensibles al voltaje, lo cual estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación de los impulsos nerviosos en las sinapsis. Además, ~~La mayor conductancia de potasio y modulación de los canales de calcio~~ activados por alto voltaje pueden asimismo contribuir a que se produzcan los efectos anticonvulsivos. No se detectaron interacciones significativas.

**Farmacodinamia**

La oxcarbazepina y su metabolito activo (MHD) son anticonvulsivos potentes y eficaces en los animales. Protegen a los roedores de las crisis tónico-clónicas generalizadas y, en menor grado, de las crisis clónicas; también eliminan o reducen la frecuencia de crisis epilépticas parciales que se repiten de forma crónica en los macacos de la India con implantes de aluminio. No se apreció tolerancia (es decir, una atenuación de la actividad anticonvulsiva) durante el tratamiento de las crisis tónico-clónicas cuando se trató diariamente a ratones y ratas durante 5 días o 4 semanas, respectivamente, con oxcarbazepina o con MHD.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Farmacocinética**

**Absorción**

Tras la administración oral de comprimidos de Trileptal, la oxcarbazepina se absorbe y se convierte ampliamente en su metabolito farmacológicamente activo (~~el~~ el 40-monohidroxiderivado, MHD el derivado 10-monohidroxilo, MHD).

Después de la administración de una dosis única de 600 mg de suspensión oral de Trileptal a varones sanos en ayunas, ~~el valor medio de la C<sub>max</sub> media de MHD es de 24,9 µmol/l y el valor mediano del la mediana del t<sub>max</sub> igual a es de 6 horas.~~

Las formulaciones en comprimido y en suspensión de la oxcarbazepina son bioequivalentes, dado que ~~el cociente los cocientes de las~~ medias geométricas (intervalo de confianza del 90%) de la C<sub>max</sub> y el AUC del MHD tras la administración de dosis únicas y en el estado de equilibrio oscilaron entre 0,85 y 1,06. ~~estacionario se encontraban en la gama de 0,85 a 1,06.~~

En un estudio de balance de masas en seres humanos ~~En un estudio de distribución másica en humanos, sólo el 2% de la radiactividad plasmática total presente en el plasma se debía a la oxcarbazepina inalterada, mientras que un 70% se debía al MHD, y el resto a metabolitos de menor importancia que se eliminaban con rapidez.~~

La comida no modifica la velocidad, ni el grado de absorción de la oxcarbazepina; por consiguiente, Trileptal se puede administrar con o sin alimentos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

**Distribución**

El volumen aparente de distribución del MHD es de 49 litros.

Cerca del 40% del MHD se une a proteínas séricas, sobre todo a la albúmina. La unión es independiente de la concentración sérica dentro de la gama de dosis terapéuticas. La oxcarbazepina y el MHD no se unen a la glucoproteína ácida α1.

**Biotransformación y metabolismo**

Las enzimas citosólicas del hígado reducen rápidamente la oxcarbazepina convirtiéndola en el MHD, que es el principal responsable de los efectos farmacológicos de Trileptal. El MHD es a su vez ~~metabolizado adicionalmente~~ por conjugación con el ácido glucurónico. Una pequeña cantidad (el 4% de la dosis) se oxida ~~y se transforma en~~ a un metabolito farmacológicamente inactivo, el 10, 11-dihidroxiderivado o DHD.

**Eliminación**

La oxcarbazepina se elimina del ~~cuerpo organismo~~ principalmente en forma de metabolitos cuya vía fundamental de eliminación es la renal que son excretados fundamentalmente por vía renal. Más del 95% de la dosis aparece en la orina, y de este total, menos del 1% en forma de oxcarbazepina inalterada. Menos del 4% de la dosis administrada se excreta por vía fecal. Aproximadamente Alrededor del 80% de la dosis se excreta en la orina en forma de glucurónidos del MHD (el 49%) o de MHD inalterado (el 27%), mientras que el DHD inactivo representa aproximadamente el 3% de la dosis y los conjugados de la oxcarbazepina, el 13% de la misma.

La oxcarbazepina se elimina rápidamente con rapidez del plasma con una vida media semivida aparente de entre 1,3 y 2,3 horas. En cambio, la vida media semivida plasmática aparente del MHD es de unas  $9,3 \pm 1,8$  h en promedio.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Linealidad o no linealidad**

Cuando Trileptal se administra dos veces al día, el estado de equilibrio de la concentración plasmática de MHD se alcanza en 2 o 3 días. Cuando Trileptal se administra dos veces al día, la concentración plasmática de MHD del estado estacionario se alcanza en 2 o 3 días. En el estado de equilibrio estacionario, la farmacocinética del MHD es lineal y proporcional a la dosis en la gama posológica de 300 a 2400 mg/día.

**Poblaciones especiales****Disfunción hepática**

La farmacocinética y el metabolismo de la oxcarbazepina y del MHD fueron evaluados en voluntarios sanos y sujetos con disfunción hepática tras la administración de una dosis oral única de 900 mg. La disfunción hepática leve o moderada no modifica la farmacocinética de la oxcarbazepina ni del MHD. Trileptal no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática grave severa.

**Disfunción renal**

Existe una correlación lineal entre la depuración de creatinina y la depuración renal del MHD. Cuando se administra una dosis única de 300 mg de Trileptal a pacientes con disfunción renal (depuración de creatinina < 30 ml/min), la vida media semivida de eliminación del MHD se alarga ~~pudiendo ser de~~ hasta 19 horas, y el AUC se duplica.

**Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

La depuración del MHD ajustada por peso disminuye a medida que la edad y el peso se acercan a los de un adulto. La depuración media ajustada por peso en niños de entre 1 mes y 4 años de edad es un 93% mayor que la de los adultos. Por eso mismo ello cabe esperar que la exposición al MHD en tales niños sea aproximadamente la mitad de la de los adultos que reciben una dosis similar ajustada por peso. La depuración media ajustada por peso en niños de 4 a 12 años es un 43% mayor que la de los adultos. Por lo tanto, es previsible que la exposición al MHD en esos niños sea aproximadamente dos tercios de la de los adultos que reciben una dosis similar ajustada por peso. A medida que aumenta el peso, en los pacientes mayores de 13 años, cabe esperar que la depuración del MHD ajustada por peso sea igual a la de los adultos.

**Embarazo**

Debido a los cambios fisiológicos que tienen lugar durante la gestación, la concentración plasmática de MHD puede disminuir gradualmente durante el embarazo (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR).

**Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

Después de la administración de dosis únicas (300 mg) y múltiples (600 mg/día) de Trileptal a voluntarios de edad avanzada (60–82 años), las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de las AUC del MHD fueron un 30–60% mayores que en voluntarios jóvenes (18–32 años). Al comparar la depuración de creatinina de los voluntarios jóvenes con la de los voluntarios ancianos, se observó que la diferencia se debía a una menor depuración de creatinina debida a la edad. No es necesario hacer ninguna recomendación posológica especial, pues las dosis terapéuticas se adaptan al individuo en cuestión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

**Sexo biológico**

No se han observado diferencias farmacocinéticas en niños, adultos o ancianos vinculadas al sexo biológico.

**Ensayos clínicos**

Se efectuaron 10 ensayos clínicos comparativos con doble enmascaramiento. Se efectuó un total de 10 ensayos comparativos, con doble enmascaramiento, (2 de en tratamiento complementario y 8 de en monoterapia) en pacientes con convulsiones parciales que incluían los subtipos de convulsiones simples, complejas y convulsiones parciales que progresan o que evolucionaban a convulsiones generalizadas secundariamente generalizadas. En Todos los ensayos clínicos comparativos incluyeron, además, pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas, también participaron pacientes con convulsiones tónicoclónicas generalizadas.

Dos ensayos de sustitución monoterapéutica con control de dosis en los que los pacientes recibieron una variedad de antiepilépticos concomitantes, p.ej., carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y valproato, corroboraron la eficacia del medicamento cuando estos antiepilépticos fueron reemplazados por Trileptal. Se efectuaron dos ensayos en niños (de 3 a 17 años), uno de tratamiento complementario en comparación con un placebo y el otro de monoterapia en comparación con la fenitoína.

Todos los parámetros de eficacia principales evidenciaron la eficacia del medicamento en dosis variables entre 600 y 2400 mg/día: el cambio medio o porcentual de la frecuencia de crisis epilépticas con respecto al inicio en los ensayos de tratamiento complementario, el tiempo en que se cumplían unos criterios predefinidos de salida o el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de salida en los estudios de monoterapia.

Dos ensayos de conversión a monoterapia con comparación entre dosis en los que los pacientes estaban recibiendo una variedad de antiepilépticos concomitantes (p. ej., carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y valproato) corroboraron la eficacia de Trileptal cuando estos antiepilépticos fueron reemplazados por el medicamento. Se efectuaron dos ensayos en niños (de 3 a 17 años), uno de tratamiento complementario en comparación con un placebo y el otro de monoterapia en comparación con la fenitoína.

Se demostró la eficacia del medicamento en dosis de 600 a 2400 mg/día para todos los parámetros de eficacia principales: la variación media o porcentual de la frecuencia de crisis epilépticas con respecto al inicio (en los ensayos de tratamiento complementario) y el tiempo transcurrido hasta el cumplimiento de unos criterios predefinidos de salida o el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios de salida (en los estudios de monoterapia).

En un estudio con enmascaramiento del evaluador se compararon dos dosis de oxcarbazepina como tratamiento complementario en niños de entre 1 mes y  $\leq 4$  años de edad en los que no se habían logrado un control satisfactorio de las crisis epilépticas parciales con uno o dos antiepilépticos coadministrados, concomitantemente. El criterio principal de valoración de la eficacia fue la comparación variación entre los grupos del cambio absoluto de la frecuencia de convulsiones en 24 horas durante el estudio con respecto a la frecuencia inicial. La comparación de este criterio entre los grupos reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor de la dosis de Trileptal de 60 mg/kg/día. Esta comparación reveló una diferencia estadísticamente significativa a favor de la dosis de Trileptal de 60 mg/kg/día.

En otro estudio con enmascaramiento del evaluador se compararon dos dosis de oxcarbazepina administradas en monoterapia a niños de 1 mes a 16 años con crisis epilépticas parciales no controladas suficientemente o de reciente aparición. El criterio principal de efectividad la eficacia fue una comparación entre los grupos del tiempo transcurrido hasta cumplir el cumplimiento de unos criterios de salida, y su comparación entre los grupos no arrojó

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

diferencias estadísticamente significativas que no resultó estadísticamente significativa. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento no padecieron convulsiones durante el estudio (confirmación por video-EEG) y completaron este estudio de 5 días sin abandonarlo. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento no padecieron durante el estudio ninguna convulsión confirmada por video-EEG y completaron este estudio de 5 días sin abandonarlo.

Trileptal tiene una eficacia semejante a la de otros antiepilépticos de primera línea (como el ácido valproico, la fenitoína y la carbamazepina), con una tolerabilidad estadísticamente significativa mejor que la de la fenitoína, a juzgar por las retiradas a causa de acontecimientos adversos y la mayor proporción estadísticamente significativa de pacientes que siguieron en tratamiento. Una proporción equivalente de pacientes con convulsiones parciales o con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que recibieron tratamiento con Trileptal, no sufrieron convulsiones durante el período de tratamiento de 12 meses de esos ensayos.

Se ha demostrado que Trileptal tiene una eficacia semejante a la de otros antiepilépticos de primera línea (como el ácido valproico, la fenitoína y la carbamazepina) y su tolerabilidad es mejor que la de la fenitoína (diferencia estadísticamente significativa), a juzgar por las retiradas a causa de eventos adversos y el porcentaje de pacientes que siguieron en tratamiento, que fue mayor (con significación estadística). Una proporción equivalente de pacientes con convulsiones parciales o con convulsiones tónico-clónicas generalizadas tratados con Trileptal permanecieron sin convulsiones durante el período de tratamiento de 12 meses de esos ensayos.

## **1.2 DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

Los datos preclínicos no revelan riesgos especiales para los seres humanos según los estudios sobre toxicidad de dosis repetidas, seguridad farmacológica y genotoxicidad efectuados con la oxcarbazepina y el metabolito activo MHD (derivado monohidroxilado).

### **Inmunotoxicidad**

Las pruebas de inmunoestimulación con ratones indicaron que el MHD (y en menor grado la oxcarbazepina) puede inducir una hipersensibilidad diferida rezagada.

### **Mutagenia**

La oxcarbazepina aumentó la frecuencia de mutaciones en ausencia de activación metabólica en una de las cinco cepas bacterianas analizadas en una prueba de Ames *in vitro*. La oxcarbazepina y el MHD produjeron un mayor número de aberraciones cromosómicas o poliploidía en ausencia de activación metabólica en un ensayo *in vitro* con células de ovario de hámster chino, con células de ovario de hámster chino *in vitro*. El MDH dio negativo en la prueba de Ames, y no se hallaron indicios de poder mutágeno o clastógeno con la oxcarbazepina o el MHD en células de hámster chino V79 *in vitro*. Ni la oxcarbazepina ni el MHD produjeron efectos clastógenos o aneuploidógenos (formación de micronúcleos) en un ensayo en médula ósea de rata *in vivo*.

### **Carcinogenia**

En los estudios de carcinogenia, se observó una inducción de tumores de hígado (ratas y ratones), de testículo y de células granulares del aparato genital femenino (ratas) en los animales tratados. La incidencia aparición de tumores hepáticos probablemente se debía a una inducción de las enzimas de los microsomas hepáticos; este efecto inductivo es débil o nulo se aprecia en los pacientes tratados con Trileptal, pero aun así no puede descartarse. Cabe la posibilidad de que los tumores testiculares fueran inducidos por concentraciones elevadas de la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL**

REF.: MT919885/17

REG. ISP N° F-9635/16

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**TRILEPTAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg**

hormona luteinizante. Tamaño Tal incremento no se produce en los seres humanos y por eso se estima que esos tumores carecen de interés clínico. En el estudio de carcinogénico con MHD en ratas se observó un aumento dosodependiente de la dosis de la incidencia de tumores de células granulares en el aparato genital femenino (cuello uterino y vagina) de las ratas. Estos efectos ocurrieron con un grado de exposición comparable a la exposición clínica prevista. No se ha elucidado por completo el mecanismo de desarrollo aparición de estos tumores, pero podrían guardar relación con la mayor concentración de estradiol específica de la rata. Se desconoce la importancia clínica de estos tumores.

**Toxicidad para la función reproductora**

Para obtener más información sobre la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD PARA PROCREAR.

**INCOMPATIBILIDADES**

No se conoce ninguna.

**CONSERVACIÓN**

Véase la caja plegable.

~~Después de la primera apertura del frasco, la suspensión oral de Trileptal debe usarse en un plazo de 7 semanas.~~

~~La suspensión oral de Trileptal no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada con «EXP» en el envase.~~

~~La suspensión oral de Trileptal debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.~~

Véase la caja plegable.

Trileptal no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada con «EXP» en el envase.

Trileptal debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

**Fabricante:**

Véase la caja plegable.

**Prospecto internacional**

Información publicada en: Julio de 2017

~~® = marca registrada~~

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**  
**2017-PSB/GLC-0879-s**

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL