



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2338

BUENOS AIRES, 24 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008291-08-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A., solicita autorización para importar la nueva concentración 100 mg en COMPRIMIDOS MASTICABLES para la especialidad medicinal denominada CONFORMAL / CARBAMAZEPINA, inscripto bajo el Certificado N° 44.707.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nros. 1.890/92 y 177/93.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2338

Que la presente solicitud se encuadra en los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto N° 150/92.

Que el producto habrá de importarse de ISRAEL como país de origen, que la nueva concentración de la especialidad medicinal CONFORMAL 100 es elaborada en ISRAEL observándose su consumo en ESTADOS UNIDOS país que integra el Anexo I del Decreto N° 150/92.

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nro. 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 501 y 502 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

57

4



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 2338

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma IVAX ARGENTINA S.A., a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva concentración 100 mg en su forma farmacéutica COMPRIMIDOS MASTICABLES para la especialidad medicinal que se denominará CONFORMAL 100, inscripto bajo el Certificado N° 44.707, que será importada de ISRAEL y elaborada en TEVA PHARMACEUTICA INDUSTRIES LTD sito en 64 Hashikma Street Kbar Sava. Israel.

ARTICULO 2º.- Aceptase la nueva concentración de la forma farmacéutica autorizada en el artículo anterior, siendo la fórmula: Carbamazepina USP 100,000 mg, Lactosa USP (hidratada) 117,712 mg, sacarosa NF 131,100 mg, almidón pregelatinizado NF 64 mg, celulosa de etilo NF 8,800 mg, glicerina USP 1,000 mg, sodio croscarmelosa NF 8,000 mg, dióxido de silicio coloidal NF 2,000 mg, estearato de magnesio NF 2,000 mg, saborizante artificial de cereza 594 S.D. 2,200 mg, almidón NF 4,600 mg, goma arábiga 3,220 mg, FD & C (40% tinte de laca) 0,368 mg, alcohol USP, agua purificada USP; en su presentación de 100 comprimidos masticables.

ARTICULO 3º.- Establécese que la condición de expendio de la nueva concentración autorizada por el Artículo 1º será de venta BAJO RECETA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **2338**

ARCHIVADA y que el período de vida útil es 24 MESES a temperatura ambiente inferior a 25° C a partir de la fecha de elaboración.

ARTICULO 4°.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos de fojas 463 a 465 y de fojas 468 a 500, corresponde desglosar fojas 463, 468 a 478.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente indicando las autorizaciones de los Artículos 1° a 4° inclusive en el Certificado N° 44.707, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Inscríbese la nueva concentración y forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 7°- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-008291-08-0

DISPOSICION N°: **2338**

m.b.

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



2338



PROYECTO DE RÓTULO Y/O ETIQUETA

Industria Israelí

Contenido: 100 comprimidos masticables

CONFORMAL 100
CARBAMAZEPINA
Comprimidos masticables
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA:

Cada comprimido masticable contiene:

Carbamazepina	100,000 mg
Lactosa (hidratada)	117,712 mg
Sacarosa	131,100 mg
Almidón pregelatinizado	64,000 mg
Celulosa de etilo	8,800 mg
Glicerina	1,000 mg
Sodio croscarmelosa	8,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Saborizante artificial de cereza 594 S.D	2,200 mg
Almidón	4,600 mg
Goma arábica	3,220 mg
FD&C Red # 40	0,368 mg

Posología: Ver prospecto interno.

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C. Proteger de la humedad. Guardar en lugar seco.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.707

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

INDUSTRIA ISRAELI

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**CONFORMAL 100
CARBAMAZEPINA**

Comprimidos masticables

FORMULA

Cada comprimido masticable contiene:

Carbamazepina	100,000 mg
Lactosa (hidratada)	117,120 mg
Sacarosa	131,100 mg
Almidón pregelatinizado	64,000 mg
Celulosa de etilo	8,800 mg
Glicerina	1,000 mg
Sodio croscarmelosa	8,000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,000 mg
Estearato de magnesio	2,000 mg
Saborizante artificial de cereza 594 S.D	2,200 mg
Almidón	4,600 mg
Goma arábica	3,220 mg
FD&C Red # 40	0,368 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivo. Antineurálgico.

INDICACIONES CLINICAS

Epilepsia:

La Carbamazepina está indicada como anticonvulsivante en el tratamiento de epilepsia en los siguientes tipos de crisis:

- 1) Crisis parciales con sintomatología compleja (psicomotoras y del lóbulo temporal). Los pacientes que presentan este tipo de crisis experimentan un mejor resultado terapéutico que el alcanzado en otros tipos de crisis.
- 2) Crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas (grand-mal).
- 3) Crisis con patrones mixtos en las cuales pueden estar incluidas las anteriores u otras convulsiones parciales o generalizadas.

Neuralgia del trigémino: Está indicado en el tratamiento del dolor asociado a la neuralgia del trigémino. Se han reportado también beneficios en la neuralgia del glossofaríngeo. Esta droga no es un simple analgésico y no debe ser usada para el alivio de dolores triviales.

ACCION FARMACOLOGICA

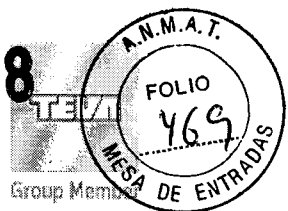
La Carbamazepina ha demostrado propiedad anticonvulsiva en ratas y ratones con convulsiones inducidas eléctrica y químicamente. Aparentemente actúa para reducir la respuesta polisináptica y bloquear la potenciación post-tetánica. Reduce y suprime el dolor inducido por estimulación del nervio infraorbitario en gatos y ratas. Deprime el


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ROSANA COLOMBO
 FARMACÉUTICA
 Directora Técnica


 IVAX ARGENTINA S.A.
 ALFREDO WEBER
 Apoderado



2338



potencial talámico y los reflejos valvulares y polisinápticos. El mecanismo de acción permanece desconocido.

FARMACOCINÉTICA: La Carbamazepina en sangre se liga en un 76% a las proteínas plasmáticas. Los niveles terapéuticos usuales en el adulto están entre 4 mcg/ml y 12 mcg/ml. Debido a que puede inducir su propio metabolismo, la vida media es también variable. Los valores de vida media iniciales oscilan entre 25 - 65 horas, con 12 - 17 horas bajo dosis repetidas. La Carbamazepina es metabolizada en el hígado. El citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) es la principal enzima que cataliza la formación del metabolito carbamazepina 10,11-epoxido. Un 72% de la dosis radioactiva administrada es encontrada en la orina y un 28% en las heces. Lo presente en la orina está fundamentalmente compuesto por metabolitos conjugados e hidroxilados, con sólo un 3% de droga inmodificada.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El monitoreo de los niveles sanguíneos ha incrementado la seguridad y eficacia de los anticonvulsivantes. La dosis deberá ser ajustada a la necesidad individual de cada paciente. Se aconseja una baja dosis inicial, con incrementos graduales. Tan pronto como se alcance un control, la dosis puede ser reducida en forma gradual al nivel mínimo eficaz.

La dosis diaria máxima no debería exceder los 1600 mg/día.

Epilepsia: Adultos y niños de más de 12 años de edad: inicial: 200 mg, 2 veces por día. Con incrementos a intervalos semanales agregando hasta 200 mg/día, utilizando un régimen de 3 ó 4 administraciones diarias hasta que la respuesta óptima sea obtenida. La dosis generalmente no deberá exceder los 1.000 mg/día en niños de 12 a 15 años de edad, y los 1.200 mg/día en pacientes por encima de 15 años de edad. Dosis de hasta 1.600 mg/día han sido utilizadas en adultos en raras instancias. Mantenimiento: Ajustar la dosis al nivel mínimo efectivo, usualmente 800 - 1.200 mg/día.

Niños de 6 a 12 años de edad: inicial: 100 mg, 2 veces por día. Con incrementos a intervalos semanales agregando hasta 100 mg/día, utilizando un régimen de 3 ó 4 tomas por día hasta que la respuesta óptima sea obtenida. La dosis generalmente no debe exceder los 1.000 mg/día. Mantenimiento: Ajustes de la dosis hasta el nivel mínimo efectivo, usualmente 400 mg/día - 800 mg/día.

Niños menores de 6 años - Inicio: 10/20 mg/kg/día 2 o 3 veces por día. Incrementar la dosis de forma semanal hasta alcanzar una respuesta clínica satisfactoria administrados 3 o 4 veces por día.

La dosis máxima en niños hasta 3 años es de 200 mg/día.

Terapia combinada: La Carbamazepina puede ser utilizada sola o con otros anticonvulsivantes. Cuando se asocia a otra terapéutica anticonvulsivante en desarrollo, la droga deberá ser introducida gradualmente mientras el otro anticonvulsivante es mantenido o gradualmente disminuido, excepto la fenitoína, la cual podrá requerir un incremento (ver Precauciones e Interacciones).

Neuralgia del trigémino: Dosis inicial: El primer día, 100 mg, 2 veces por día. La dosis diaria puede ser incrementada en hasta 200 mg/día, utilizando incrementos de 100 mg cada 12 horas, hasta alcanzar el efecto terapéutico buscado. No exceder los 1.200 mg/día. Mantenimiento: El control del dolor puede ser mantenido en la mayoría de los pacientes con 400 mg/día a 800 mg/día. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser mantenidos con tan sólo 200 mg/día, mientras que otros pueden requerir tanto como 1.200 mg/día. Por lo menos una vez cada 3 meses, se deberá intentar reducir la dosis a la mínima efectiva o aún discontinuar la droga.

Gerontes, pacientes con insuficiencia hepática o renal:

En pacientes con enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática o renal significativa y en gerontes, pueden ser suficientes dosis menores.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

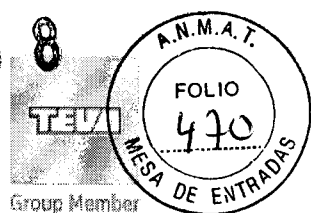

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



2338



Antes de iniciar tratamiento, los pacientes de origen chino *han* y tailandés de ser posible deben ser monitoreados para detectar HLA-B*1502, ya que este alelo predice el riesgo de padecer el Síndrome de Stevens-Johnson severo asociado al uso de Carbamazepina.

CONTRAINDICACIONES

La Carbamazepina no deberá ser usada en pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea, hipersensibilidad a la Carbamazepina o a compuestos tricíclicos (amitriptilina, protriptilina, nortriptilina, etc.). Desde un punto de vista teórico, no se recomienda el uso con inhibidores de la IMAO (monoaminooxidasa). Antes de administrar Carbamazepina, deberán discontinuarse los IMAOs 14 días antes o más, si la situación clínica lo permite.

Trastornos en la conducción auriculoventricular. Porfirias hepáticas (porfiria aguda intermitente, porfiria variegata y porfiria cutánea tarda)

ADVERTENCIAS

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

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

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

El médico que considere prescribir cualquier DAE, debe balancear este riesgo con el riesgo de enfermedad no tratada. Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad de ideas y de comportamiento suicida. Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del aumento del riesgo de ideas y comportamiento suicidas y se debe aconsejar la necesidad de estar alerta para la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamiento suicidas.

Carbamazepina debe prescribirse solo después de realizar una evaluación riesgo-beneficio y con control estricto en aquellos pacientes con antecedentes cardiacos, daño hepático o renal, reacciones adversas hematológicas a otras drogas, ciclos de tratamiento interrumpidos con carbamazepina.

En asociación al uso de Carbamazepina, se ha reportado anemia aplásica y agranulocitosis (el riesgo es 5 - 8 veces mayor que en la población general). También se han reportado disminuciones transitorias y persistentes de plaquetas y de leucocitos. El riesgo general en las poblaciones no tratadas se ha estimado en 4,7 personas por millón por año para agranulocitosis y 2 personas por millón por año para anemia aplásica.

Se asocia al uso de Carbamazepina, una disminución en el recuento de plaquetas o glóbulos blancos con una frecuencia de ocasional a frecuente. Si el paciente desarrolla leucopenia severa, progresiva o acompañada de manifestaciones clínicas, como fiebre o dolor de garganta, se deberá discontinuar el tratamiento con carbamazepina. Se deberá realizar un hemograma completo previo al tratamiento, incluyendo plaquetas y reticulocitos y hierro sérico, como punto de partida y luego de forma periódica.

Si bien no existen datos que sugieran la progresión a una enfermedad más seria, la droga deberá suspenderse ante el desarrollo de cualquier evidencia de depresión medular.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

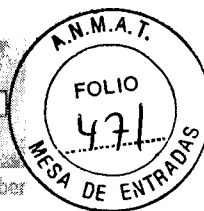

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



2338



Los pacientes y sus parientes deben estar informados sobre signos de toxicidad o síntomas que indiquen un problema hematológico, así como también sobre síntomas relacionados con reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones tales como fiebre, dolor de garganta, rash, úlceras en la boca, facilidad para desarrollar moretones, hemorragia purpúrica o petequiral, el paciente deberá consultar a su médico inmediatamente.

Los pacientes que hayan tenido reacciones a cualquier droga, pueden presentar mayores riesgos de efectos adversos.

Raras veces se han reportado reacciones dermatológicas serias, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET; también conocida como Síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Estas reacciones han sido extremadamente raras pero han existido algunas fatales.

Aquellos pacientes que desarrollen reacciones dermatológicas adversas podrán necesitar internación, ya que estas enfermedades pueden poner en riesgo la vida y ser mortales. La mayoría de los casos de NET/SSJ aparecen durante los primeros meses del tratamiento con carbamazepina.

Si aparecen signos o síntomas que sugieran reacciones severas en la piel (como por ejemplo Síndrome de Lyell/NET), se debe retirar la Carbamazepina enseguida.

Las reacciones leves en la piel, como por ejemplo exantema macular o maculopapular aislado, son generalmente transitorias y no son peligrosas, y usualmente desaparecen a los pocos días o semanas, durante el tratamiento o tras disminuir la dosis. Sin embargo, el paciente deberá permanecer bajo estricto control, ya que si empeora el rash o aparecen síntomas complementarios se deberá retirar la carbamazepina inmediatamente.

Se ha relacionado el alelo HLA-B*1502 de chinos *han* y tailandeses con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas severas conocidas como Síndrome de Stevens-Johnson al ser tratados con Carbamazepina. De ser posible, dichos sujetos deben ser monitoreados por este alelo antes de comenzar un tratamiento con Carbamazepina. Si el resultado es positivo, no se deberá comenzar el tratamiento con Carbamazepina a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes con HLA-B*1502 negativo poseen un bajo riesgo de experimentar Síndrome de Stevens-Johnson, aunque pueden aparecer reacciones con muy poca frecuencia.

Debido a la falta de información, aún se desconoce si todos los sujetos provenientes del sudeste de Asia poseen este riesgo. No se ha asociado el alelo HLA-B*1502 al Síndrome de Stevens-Johnson en la población caucásica.

Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones de hipersensibilidad múltiple, que pueden afectar la piel, el hígado, los órganos hematopoyéticos, el sistema linfático u otros órganos, individual o conjuntamente en el contexto de una reacción sistémica.

Se les debe informar a aquellos pacientes que presentaron reacciones de hipersensibilidad a Carbamazepina que aproximadamente el 25-30% de esos pacientes podrán experimentar reacciones de hipersensibilidad a oxcarbazepina.

Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada con Carbamazepina y fenitoína.

En general, si aparecen signos o síntomas que sugieran reacciones de hipersensibilidad, se deberá retirar la Carbamazepina enseguida.

La Carbamazepina posee una moderada actividad anticolinérgica, por lo tanto los pacientes que posean aumento de la presión intraocular deberán ser monitoreados estrictamente.

Debido a la relación con los antidepresivos tricíclicos, se debe tener en cuenta la posibilidad de desencadenar una psicosis latente, y en el paciente anciano confusión o agitación.

Uso en embarazo

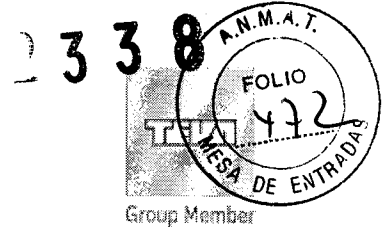
Hubo alguna evidencia de mortalidad del embrión, retraso de crecimiento y malformaciones en animales durante la administración de Carbamazepina. Se sabe que los niños recién nacidos de madres epilépticas sin tratamiento están más predispuestos a presentar trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Se ha reportado que existe la posibilidad de que Carbamazepina, como la mayoría de los antiepilépticos, aumente el riesgo de los mencionados trastornos, aunque aún no hay

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



evidencia definitiva en base a ensayos clínicos controlados sobre monoterapia con Carbamazepina. Sin embargo, se han reportado trastornos del desarrollo y malformaciones asociados a Carbamazepina, incluyendo espina bífida y otras anomalías congénitas, como defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, y anomalías relacionadas con varios sistemas corporales. Estudios epidemiológicos sugieren que puede existir una asociación entre el uso de Carbamazepina durante el embarazo y la aparición de malformaciones congénitas.

Se debe tener en cuenta lo siguiente:

- Las mujeres embarazadas con epilepsia tendrán que ser tratadas con especial cuidado.
- Si una mujer queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con Carbamazepina, o comienza el tratamiento con Carbamazepina durante el embarazo, se deberán evaluar los potenciales beneficios de la droga con respecto a sus posibles amenazas, especialmente durante los primeros tres meses de embarazo.
- Si el médico lo considera indispensable, la Carbamazepina deberá prescribirse como monoterapia a mujeres de edad fértil, ya que la incidencia de anomalías congénitas en el neonato de la mujer tratada con una combinación de antiepilépticos es mayor que en aquellas madres que reciben drogas sin combinar como monoterapia.
- Se recomienda indicar dosis mínimas pero efectivas y controlar las concentraciones plasmáticas.
- Se deberá informar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones. Los pacientes deberán poder realizar controles prenatales.
- Durante el embarazo, no se deben interrumpir los tratamientos efectivos con antiepilépticos, ya que el empeoramiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Monitoreo y prevención

La deficiencia de ácido fólico debido a la inducción enzimática provocada por Carbamazepina podría ser un factor contribuyente para la anomalía del feto. Es por eso que se recomienda consumir ácido fólico antes y durante el embarazo.

Se aconseja la administración de vitamina K₁ a la madre durante las últimas semanas de embarazo y al neonato para prevenir problemas de coagulación.

Durante el tratamiento o asesoramiento a mujeres en edad fértil, el médico tratante deberá evaluar el cociente riesgo-beneficio.

Se reportaron pocos casos de convulsiones y/o depresión respiratoria en neonatos asociados al consumo de Carbamazepina u otras drogas antiepilépticas concomitantes. Asimismo, se han reportado pocos casos de vómitos, diarrea y/o disminución en la alimentación en el neonato asociados al uso de Carbamazepina por parte de la madre. Estas reacciones podrían representar síndrome de abstinencia en el neonato.

PRECAUCIONES

Generales: Antes de comenzar el tratamiento deberá realizarse una detallada historia clínica y examen físico.

En el reemplazo de los comprimidos de liberación corriente por los de acción prolongada, la experiencia clínica ha demostrado que puede ser eventualmente necesario aumentar la posología con los comprimidos de acción prolongada.

Carbamazepina deberá utilizarse con precaución en pacientes con un desorden mixto que incluya convulsiones de ausencias atípicas, ya que en estos pacientes la Carbamazepina ha sido asociada a un aumento de la frecuencia de convulsiones generalizadas.

Antes de administrarse la droga deberá evaluarse el cociente riesgo beneficio en los pacientes con antecedentes de cardiopatía, daño hepático o renal, reacciones adversas hematológicas a otras drogas o interrupciones a tratamientos anteriores con Carbamazepina.

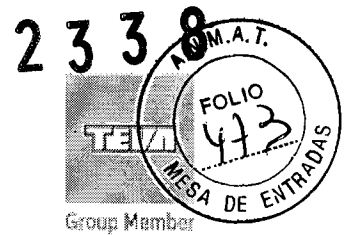
Debido a la inducción del metabolismo hepático, Carbamazepina puede disminuir el efecto de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos y/o progesterona. Los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



pacientes que consumen Carbamazepina y anticonceptivos orales deben recibir una preparación que contenga al menos 50 µg de estrógeno o contemplar la posibilidad de usar algún método de anticoncepción no hormonal.

Tests de laboratorio: Se deberá obtener un recuento completo de plaquetas, reticulocitos y de hierro sérico previo al tratamiento.

Si durante el tratamiento el paciente exhibe una disminución del recuento de leucocitos o plaquetas, se lo deberá monitorear estrictamente. En caso de cualquier evidencia significativa de depresión de la médula ósea se considerará la discontinuación de la droga.

Debido a que puede producir daño hepático, se evaluará la función hepática antes del comienzo del tratamiento y periódicamente, especialmente en aquellos pacientes con historia previa de enfermedad hepática. La droga debe ser discontinuada inmediatamente en casos de empeoramiento de los tests de función hepática o enfermedad hepática en actividad.

Se recomienda realizar antes del tratamiento y periódicamente un examen ocular, incluyendo lámpara de hendidura, fundoscopia y tonometría, ya que muchas fenotiazinas y drogas relacionadas son capaces de causar daño ocular.

Se recomienda monitorear antes de la medicación y periódicamente la urea unida a proteínas y realizar un examen de orina completo, ya que se ha observado disfunción renal con Carbamazepina.

El monitoreo de los niveles en sangre ha aumentado la eficacia y seguridad de los anticonvulsivantes. Aunque las relaciones entre las dosis y las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina, y entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia o tolerabilidad clínica son poco claras, será particularmente útil controlar las concentraciones plasmáticas en los siguientes casos: importante aumento en la frecuencia de convulsiones sobre la base de la verificación del cumplimiento del paciente; embarazo; en caso que los pacientes sean niños o adolescentes; en caso de presuntos trastornos de absorción; en caso de sospecha de toxicidad cuando se utilice más de una droga.

Concomitantemente a la administración de Carbamazepina, se ha observado disminución en los valores de los tests de la función tiroidea e hiponatremia.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la fertilidad: No se conoce si Carbamazepina posee efectos carcinogénicos en el ser humano. Se han reportado muy pocos casos de disminución de la fertilidad masculina y/o espermatogénesis anormal.

Embarazo: La Carbamazepina deberá ser utilizada en la mujer embarazada sólo si el potencial beneficio justifica el riesgo para el feto. Datos epidemiológicos sugieren que puede existir una asociación entre el uso de Carbamazepina durante el embarazo y la aparición de malformaciones congénitas, especialmente espina bífida. En la mujer embarazada no debe suspenderse la medicación anticonvulsivante por la seria posibilidad de precipitar un status epiléptico con hipoxia y amenaza para la vida del paciente.

Lactancia: Carbamazepina se trasmite a través de la leche materna (alrededor de 25-60% de las concentraciones plasmáticas). Se deben evaluar los beneficios de la leche materna en relación a la posibilidad de eventos adversos en el infante. Las madres que consuman Carbamazepina podrían amamantar a sus niños, siempre y cuando el infante se encuentre controlado por posibles eventos adversos (ejemplo somnolencia excesiva, reacciones alérgicas en la piel). Se recomienda evaluar la decisión de discontinuar la lactancia o suspender la medicación.

Uso pediátrico: No se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 6 años de edad.

Uso geriátrico: No se ha estudiado de forma sistemática su uso en pacientes gerontes.

INTERACCIONES

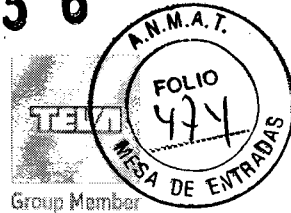
Como el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) es la principal enzima que cataliza la formación del metabolito 10,11-epóxido de la Carbamazepina, la administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 puede resultar en un incremento de los

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



niveles de Carbamazepina, lo que podría generar un incremento de reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP3A4 puede incrementar la tasa de metabolismo de la Carbamazepina, pudiendo generar una disminución potencial de las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina y una consiguiente disminución en la eficacia terapéutica. De forma similar, la discontinuación de un inductor del CYP3A4 hará que disminuya la tasa de metabolismo de la Carbamazepina, llevando a un aumento en los niveles plasmáticos de la misma.

La Carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I y II. Por medio de la inducción que la Carbamazepina provoca, se corre el riesgo de llegar a reducir los niveles plasmáticos de ciertos medicamentos o aún de disminuir o de suprimir su actividad si son así metabolizados. La posología de los siguientes medicamentos deberá eventualmente ser ajustada a las exigencias clínicas, debido a que sus niveles podrían disminuir al ser administrados con Carbamazepina: paracetamol, tramadol, clobazam, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabine, topiramato, zonisamida, alprazolam, midazolam; corticoides por ejemplo prednisolona, dexametasona; ciclosporina, everolimus, digoxina, doxiciclina, felodipina, haloperidol, clozapina, bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, inhibidores de proteasa para el tratamiento del HIV (ej. Ritonavir), bupropion, citalopram, nefazodona, trazodona, antidepresivos tricíclicos (imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina) metadona, itraconazol, praziquantel, imatinib, anticonceptivos orales (encarar otros métodos anticonceptivos), teofilina, anticoagulantes orales (warfarina, fenprocumona, dicumarol).

Ciertos reportes hacen mención de un aumento o de una disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína por influencia de la Carbamazepina y de un incremento de las concentraciones de mefenitoína en raras ocasiones.

Se observó que los índices plasmáticos de Carbamazepina aumentan por causa de los siguientes medicamentos: Eritromicina, troleandomicina, claritromicina, eventualmente josamicina, isoniazida, verapamil, diltiazem, dextropropoxifeno, ibuprofeno, viloxazina, eventualmente desipramine, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, vigabatrina, antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol), loratadina, terfenadina, olanzapina, inhibidores de proteasa para el tratamiento del HIV (ej. Ritonavir), omeprazol, oxibutinina, dantroleno, ticlopidina, eventualmente cimetidina, acetazolamida, danazol; jugo de pomelo y nicotinamida (en el adulto y a una posología elevada, solamente).

Este incremento en las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina puede provocar reacciones indeseables (por ej., vértigos, somnolencia, ataxia, diplopía), por consiguiente resulta necesario ajustar la posología en consecuencia y/o controlar estas concentraciones. Según algunos reportes, el tratamiento concomitante con Carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad de la isoniazida.

Al asociar Carbamazepina con litio o metoclopramida por un lado y Carbamazepina con neurolépticos (haloperidol, tioridazina) por el otro, pueden agravarse los efectos neurológicos indeseables (en el último caso aún con concentraciones "terapéuticas" en plasma). Las tasas plasmáticas de Carbamazepina pueden sufrir una disminución por: fenobarbital, fenitoína, primidona, progabide o teofilina; y aunque los datos sean parcialmente contradictorios, eventualmente con: clonazepam, ácido valproico o valpromida.

Por otra parte, se observó que el ácido valproico, la valpromida, la loxapina, la quetiapina, el progabide y la primidona aumentan la concentración plasmática del metabolito farmacológicamente activo, el epoxi-10,11- carbamazepina. De esta manera y llegado el caso se deberá ajustar la posología de la Carbamazepina.

Ciertos medicamentos pueden disminuir las concentraciones de Carbamazepina: felbamato, oxcarbazepina, fenitoína, primidona y posiblemente clonazepam, cisplatino, doxorubicina, rifampicina, teofilina, isotretinoína y hypericum perforatum.

La asociación de Carbamazepina y ciertos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede conducir a una hiponatremia sintomática.

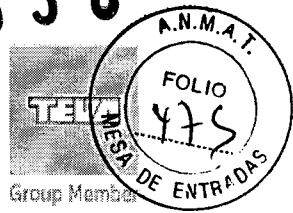
Con Carbamazepina se corre el riesgo de contrarrestar los efectos de los miorelajantes no despolarizantes (pancuronium, por ej.); de este modo se deberá aumentar su

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



2338



posología y controlar cuidadosamente a los pacientes bajo la hipótesis de una supresión más rápida a la prevista del bloqueo neuromuscular.

Se ha reportado que el uso concomitante de Carbamazepina y levetiracetam podría incrementar la toxicidad inducida por Carbamazepina.

Carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; es recomendable aconsejarle al paciente mantenerse abstinentemente al alcohol.

Existen reportes según los cuales la isotretinoína modificaría la biodisponibilidad y/o el clearance de la Carbamazepina y del epoxi-10,11-carbamazepina; de este modo deberán controlarse las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina.

REACCIONES ADVERSAS

En caso de existir reacciones adversas de tal severidad que la droga deba ser suspendida, el médico deberá tener en cuenta que la discontinuación de cualquier droga anticonvulsivante en un paciente epiléptico, puede desencadenar un status epiléptico con amenaza para la vida del paciente. Si el tratamiento debe ser discontinuado de manera abrupta, el cambio a otro antiepiléptico podría requerir el uso temporario de una medicación apropiada (como diazepam EV o rectal, o fenitoína EV).

Sistema Hematopoyético: Anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico, aplasia pura de células rojas, anemia megaloblástica, anemia, porfiria variegata, porfiria cutánea tarda, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica, eosinofilia, porfiria intermitente aguda.

Cutáneas: dermatitis alérgica, urticaria que puede ser severa, prurito y Rash eritematoso, Síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica), Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilización, alteraciones en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, eritrodermia, prurito, acné, hiperhidrosis, hirsutismo, eritema multiforme y nodoso, púrpura, agravación del lupus eritematoso diseminado, alopecia, diaforesis. En algunos casos será necesaria la discontinuación del tratamiento.

Sistema Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema, agravamiento de la hipertensión arterial, hipotensión, síncope y colapso, agravamiento de la enfermedad coronaria, arritmia, bloqueo AV completo, trastornos de la conducción, bradicardia, tromboembolismo, tromboflebitis primaria, tromboflebitis recurrente, adenopatía y linfadenopatía.

Hígado: Se han observado: Anormalidades en los tests de la función hepática, ictericia colestática y hepatocelular, hepatitis.

Páncreas: Pancreatitis

Sistema Respiratorio: Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por fiebre, disnea, neumonitis y neumonía. Se debe suspender el tratamiento de inmediato si se presentan estas reacciones de hipersensibilidad.

Sistema Genitourinario: Aumento de la frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, nefritis intersticial, disfunción renal (albuminuria, hematuria, incremento de BUN), oliguria con aumento de la presión sanguínea, azoemia, falla renal e impotencia.

Albuminuria, glucosuria, elevación de la urea unida a proteína, también se han reportado depósitos microscópicos en la orina.

Sistema Nervioso Central: Mareos, somnolencia, disturbios en la coordinación, cefalea, fatiga, visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopía transitoria, nistagmus, movimientos involuntarios anormales, ataxia, discinesia orofacial, dificultades en el pensamiento, trastornos del habla, coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, trastornos del gusto, síndrome neuroléptico maligno, neuritis periférica, depresión con agitación.

Oído y laberinto: tinnitus, hiperacusia, hipoacusia.

Sistema Digestivo: Náuseas, vómitos, distress gástrico y dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia, sequedad bucal y de faringe, incluyendo glositis y estomatitis.

Ojos: Se han reportado opacidades corneales puntuales y esparcidas, conjuntivitis, aunque no se ha establecido una relación causal; diplopía, trastornos de la acomodación, trastornos oculomotores, aumento de la presión intraocular.

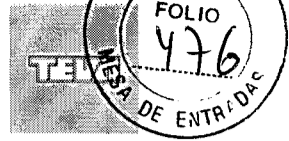
Sistema Musculoesquelético: Dolores a nivel de las articulaciones y músculos. Calambres musculares. Debilidad muscular.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



Group Member

Metabolismo: Fiebre, escalofríos, síndrome de inapropiada secreción de hormona antidiurética.

Sistema endocrino: edema, retención de líquido, aumento de peso, hiponatremia y disminución de osmolalidad plasmática debido al efecto similar de una hormona antidiurética (ADH), provocando en algunos casos intoxicación hídrica acompañada de letargia, vómitos, dolor de cabeza, confusión mental, trastornos neurológicos, aumento de prolactina con o sin síntomas clínicos como galactorrea, ginecomastia; resultados anormales de tiroides. Disminución de l-tiroxina (FT4, T4, T3) y aumento de TSH, generalmente con manifestaciones clínicas, trastornos en el metabolismo óseo (disminución del calcio en plasma y del hidroxicolecalciferol en sangre), provocando osteomalacia/osteoporosis, elevados niveles de colesterol, incluyendo HDL y triglicéridos).

Trastornos del sistema inmunológico: trastornos de hipersensibilidad multiorgánico con fiebre, trastorno símil linfoma, rash, vasculitis, linfadenopatía, leucopenia, eosinofilia, hepato-esplenomegalia y función hepática anormal. Se pueden ver afectados otros órganos como hígado, pulmón, páncreas, miocardio, colon, meningitis aséptica, con mioclono y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, angioedema.

Trastornos hepato biliares: gama-GT elevada (debido a la inducción de la enzima hepática), generalmente no es clínicamente relevante, fosfatasa alcalina elevada, transaminasas elevadas, hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, ictericia, hepatitis granulomatosa, insuficiencia hepática.

Sistema reproductivo y mamas: espermatogénesis anormal (disminución de la cantidad y/o motilidad), infertilidad masculina, impotencia.

Trastornos Psiquiátricos: alucinaciones, depresión, comportamiento agresivo, agitación, confusión, activación de psicosis.

Otra: Se han reportado en algunos casos reacciones de hipersensibilidad en múltiples órganos durante días, semanas o meses luego del inicio del tratamiento. Los síntomas pueden incluir (pero no limitarse) fiebre, rash cutáneo, vasculitis, linfadenopatías, síndrome símil linfoma, artralgias, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y test de función hepática anormales. Estos signos y síntomas se pueden presentar en combinación, pero no necesariamente de forma simultánea. La sintomatología puede ser, en un comienzo, leve, y varios órganos pueden verse afectados, como por ejemplo, hígado, piel, sistema inmune, pulmón, riñón, páncreas, miocardio y colon, entre otros.

Se han descrito casos aislados de síndrome símil lupus. Se han registrado casos aislados de niveles elevados de colesterol, HDL, y triglicéridos en pacientes que toman anticonvulsivantes.

Un caso de meningitis aséptica, acompañado por mioclono y eosinofilia periférica, ha sido reportado en un paciente bajo tratamiento con Carbamazepina en combinación con otras medicaciones. La reacción desapareció al suspender la Carbamazepina y reapareció al reiniciar la misma.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No existen evidencias de abuso potencial o dependencia física o psicológica con Carbamazepina.

SOBREDOSIFICACION

Toxicidad aguda: La menor dosis letal conocida en un adulto es mayor de 3.2 g.

Signos y síntomas: Los primeros signos y síntomas aparecen luego de 1 a 3 horas. Los disturbios neuromusculares son los más prominentes. Los desórdenes cardiovasculares son generalmente moderados y las complicaciones cardíacas severas ocurren sólo cuando se ha ingerido una dosis mayor a 60 g.

Sistemas Respiratorios: Respiración irregular, depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, shock, trastornos de la conducción con ensanchamiento del QRS, síncope y paro cardíaco.

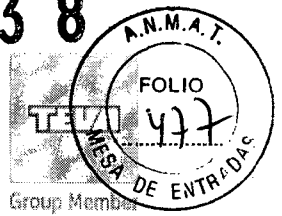
Sistema Nervioso y Muscular: Alteración del estado conciencia, con un amplio rango de severidad desde la depresión al coma incluyendo desorientación, somnolencia, agitación. Otros síntomas del SNC incluyen alucinaciones, visión borrosa, disartria,

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado



2338



nistagmus, midriasis, hipotermia, convulsiones especialmente en niños pequeños, intranquilidad motriz, descargas musculares, movimientos aletoides, opistótonos, ataxia, somnolencia, mareos, midriasis, nistagmus, adiadocosinecia, balismo, disturbios psicomotores, dismetría, hiperreflexia inicial, seguida por hiporreflexia.

Tracto Gastrointestinal: Náuseas, vómitos, retraso en la motilidad intestinal.

Riñón y Vejiga: Anuria, oliguria, retención urinaria. Intoxicación hídrica debido al efecto similar hormona antidiurética que posee la Carbamazepina.

Hallazgos de Laboratorio: hiponatremia, posiblemente acidosis metabólica, en algunas instancias la sobredosis con Carbamazepina ha incluido leucocitosis, o leucopenia, glucosuria y cetonuria; incremento de CPK. Los electroencefalogramas pueden mostrar disrritmias.

Intoxicación combinada: Cuando se ingieren al mismo tiempo alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos o hidantoínas, los síntomas o signos de la intoxicación con Carbamazepina pueden verse modificados o agravados.

Tratamiento: El pronóstico en caso de intoxicación severa depende críticamente de la eliminación de la droga, la cual puede ser llevada a cabo por la inducción del vómito, lavado gástrico y disminución de la absorción (carbón activado, laxantes). No hay antídoto específico. La medición de los niveles plasmáticos de Carbamazepina puede ayudar a confirmar la intoxicación por Carbamazepina y para calcular el nivel de sobredosis.

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosis:

Eliminación de la droga: Inducción al vómito.

Aunque la droga hubiera sido ingerida con anterioridad a las 4 horas, deberán realizarse igualmente repetidos lavajes de estómago, especialmente si el paciente lo ha ingerido con alcohol.

Medidas para reducir la absorción: Carbón activado, laxantes.

Medidas para acelerar la eliminación: Diuresis forzada.

Solamente se indicará diálisis en caso de intoxicación severa asociada a falla renal.

Es necesario mantener las vías aéreas libres, si fuese necesario, recurrir a la entubación endotraqueal, respiración artificial y administración de oxígeno.

En caso de shock o hipotensión se deberá mantener al paciente con las piernas elevadas y administrar expansores plasmáticos. Si a pesar de los expansores plasmáticos no se obtiene el beneficio esperado, se deberá considerar el uso de sustancias vasoactivas. En caso de convulsiones utilizar diazepam u otro anticonvulsivante (barbitúricos) pero con mucha precaución ya que pueden agravar la depresión respiratoria (especialmente en niños), la hipotensión y el coma. Los barbitúricos no deberán ser usados si el paciente ha ingerido inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa) concomitantemente o en el curso de la última semana.

En caso de hipotensión administrar dopamina o dobutamina EV. En caso de hiponatremia restricción de fluidos e infusión lenta y cuidadosa de NaCl 0.9% EV. Estas medidas pueden ser útiles para prevenir daños al cerebro.

La función cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal, los reflejos pupilares, la función renal y vesical deberán monitorearse por varios días.

Puede producirse una recaída o un agravamiento de los síntomas al segundo o tercer día luego de la sobredosis debido a la absorción retrasada.

Tratamiento de anomalías en los recuentos sanguíneos: Si existiesen evidencias de depresión significativa de la médula ósea, se sugieren las siguientes recomendaciones:

- 1) Detener la administración de la droga.
- 2) Realizar recuentos diarios de glóbulos blancos, plaquetas y de reticulocitos.
- 3) Realizar una punción de médula ósea con aguja fina inmediatamente y con suficiente frecuencia como para monitorear la recuperación.

Algunos estudios específicos periódicos pueden ser de utilidad:

- 1) Anticuerpos para plaquetas y leucocitos.
- 2) Estudios ferroquinéticos con Fe⁵⁹.
- 3) Tipificación de eritrocitos periféricos.
- 4) Estudios citogenéticos sobre sangre periférica y en médula.
- 5) Estudios en cultivos de médula ósea para unidades formadoras de colonia.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACEÚTICA
Directora Técnica

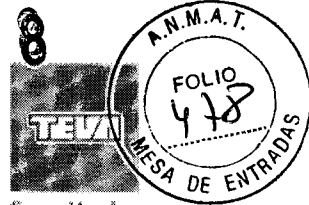
IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar



2338



6) Electroforesis para hemoglobinas A₂ y F.

7) Niveles de ácido fólico y de B₁₂.

Una anemia aplásica ya desarrollada requerirá un intenso y apropiado monitoreo.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 25°C. Proteger de la humedad. Guardar en lugar seco.

PRESENTACIONES

Frasco x 100 comprimidos masticables.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.707

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

Elaborado por: TEVA Pharmaceutical Industries Ltd, 64 HaShikma Street, Kfar Sava 44102, Israel.

Importado y Distribuido por: IVAX ARGENTINA S.A. Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADO DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:

Handwritten mark


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
ALFREDO WEBER
Apoderado

IVAX Argentina SA

Tel/Fax.(54-11) 4721-8100 | J.J. Castelli 6701 (B1606ACM) Carapachay, Buenos Aires, Argentina | www.ivax.com.ar