



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

DISPOSICIÓN Nº **0004**

BUENOS AIRES, 02 ENE 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012714-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CARBAMAZEPINA DENVER FARMA / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, autorizado por el Certificado N° 42.900.

8.

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

Que a fojas 291 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

9.

2



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

DISPOSICIÓN Nº

0004

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 249 a 290, desglosando de fojas 249 a 262, para la Especialidad Medicinal denominada CARBAMAZEPINA DENVER FARMA / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, propiedad de la firma DENVER FARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42.900 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

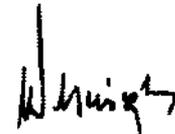
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-012714-12-8

DISPOSICIÓN Nº

0004

nc


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



Proyecto de prospecto Interno

**CARBAMAZEPINA DENVER FARMA
CARBAMAZEPINA 200 mg
Comprimidos**

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada comprimido contiene:

Carbamazepina..... 200.00 mg
Celulosa microcristalina.....144.00 mg
Almidón glicolato de sodio.....3.00 mg
Estearato de magnesio.....3.00 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Anticonvulsivante y antiepiléptico.
Código ATC: N03AF01

INDICACIONES

*Epilepsia

- Crisis epilépticas parciales complejas o simples (acompañadas o no de desmayo), con generalización secundaria o sin ella.
- Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas.

Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.

Carbamazepina Denver Farma es adecuado tanto en monoterapia como en politerapia.

*Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco depresiva en pacientes que no respondieron a la terapia de litio.

*Síndrome de abstinencia alcohólica.

*Neuralgia clásica del trigémino y neuralgia del trigémino debida a esclerosis múltiple (típica o atípica). Neuralgia glossofaríngea idiopática.

*Diabetes Insípida Central.

*Neuropatía diabética dolorosa.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Farmacodinamia:

Derivado dibenzacepínico. Como antiepiléptico, su espectro de actividad abarca: convulsiones parciales (simples y complejas) con generalización secundaria o sin ella; convulsiones tonicoclónicas generalizadas, así como combinaciones de estos tipos de convulsiones.

Los ensayos clínicos han demostrado que la carbamazepina administrada en monoterapia a pacientes epilépticos – en particular niños y adolescentes - actúa como un psicofármaco, ejerciendo efectos positivos en los síntomas de ansiedad y depresión, reduciendo la irritabilidad y la agresividad. En cuando a la función

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

0004

ORIGINAL
A.N.M.A.T.
FOLIO
250
MESA DE ENTRADAS

cognitiva y psicomotora, algunos ensayos han demostrado efectos equivocados negativos, según la dosis administrada.

En otros estudios se observo efecto beneficioso en la atención, la función cognitiva y la memoria.

Como neurótropo. Carbamazepina Denver Farma muestra eficacia clínica en numerosos trastornos neurológicos por ejemplo Prevención de ataques paroxísticos en la neurología clásica y secundaria del trigémino. Además se usa para aliviar el dolor neurógeno en una gran variedad de afecciones como tabes dorsal, parestesia postraumática y neuralgia posherpética. En el síndrome de abstinencia alcohólica eleva el umbral de convulsiones y mejora los síntomas de abstinencia (ej: hiperexcitabilidad, temblor, trastornos de la marcha). En la diabetes insípida central, carbamazepina reduce el volumen de la orina y alivia la sensación de sed.

Como psicofármaco, carbamazepina muestra eficacia clínica en los trastornos afectivos para el tratamiento de la manía aguda y el tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares (manicodepresivos) en monoterapia o en asociación con neuronolépticos, antidepresivos o litio; en el trastorno esquizoafectivo con excitación y la manía con excitación, en asociación con otros neuronolépticos y en los episodios de ciclos rápidos.

La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de impulsos excitatorios. Es concebible que el modo de acción básico de la carbamazepina consista en la prevención de la descarga repetitiva de potenciales de acción, dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas, mediante el bloqueo de los canales de sodio dependientes del uso y del voltaje. Mientras que la reducción de la liberación de glutamasa y la estabilización de las membranas neuronales podrían explicar los efectos antiepilépticos, la inhibición de la producción de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaniacas de la carbamazepina.

Farmacocinética:

Absorción: La carbamazepina se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud cuando se administra en forma de comprimidos después de la administración de dosis orales únicas en comprimidos, las concentraciones plasmáticas máximas del principio activo inalterado se alcanzan en promedio al cabo de 12 y 6 horas respectivamente. En cuanto a la cantidad de principio activo absorbida no existe ninguna deferencia de importancia clínica entre las formas farmacéuticas orales, tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina, la concentración plasmática de máxima inalterada es de aproximadamente 4.5 µg/ml en promedio.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina alcanzan el estado de equilibrio en un plazo aproximadamente 1 a 2 semanas, que depende en cada individuo de la autoinducción por la carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores de enzimas, así como de la situación previa al tratamiento, la posología y la duración del tratamiento. La ingestión de alimentos no influye de manera significativa en la velocidad y el grado de absorción, independientemente de la forma farmacéutica de carbamazepina.

DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico

2

00074

ORIGINAL



Distribución: Suponiendo una absorción completa de la carbamazepina, el volumen de distribución aparente varía de 0,8 a 1,9 l/kg. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. La carbamazepina se une entre un 70% y un 80% a las proteínas del suero. La concentración del fármaco inalterado en el líquido cefalorraquídeo y la saliva corresponde a la parte del fármaco que no se une a las proteínas del plasma (del 20 al 30%). Se determinó que las concentraciones en la leche materna representan entre un 25 y un 60% de las concentraciones plasmáticas correspondientes.

Biotransformación: La carbamazepina se metaboliza en el hígado, donde la vía de biotransformación más importante es la del epóxido, que da lugar, como metabolitos principales, al derivado 10,11- transdiol y a su glucurónido. Se ha identificado que la forma 3A4 del citocromo P450 es la principal isoforma responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina, con actividad farmacológica a partir de la carbamazepina. Se ha determinado asimismo que la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol del 10,11-epóxido de carbamazepina es el epóxido-hidrolasa, microsómica humana. El 9 hidroxi-metil-10-carbamoil acridano es un metabolito de menor importancia relacionado con esta vía. Otras vías importantes de biotransformación de la carbamazepina conducen a la formación de distintos compuestos monohidroxilados así como al N-glucuronido de la carbamazepina producido por la UGT2B7.

Eliminación

La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada es de aproximadamente 36 horas en promedio tras una dosis oral única, mientras que después de la administración repetida es solamente de 16 a 24 horas (autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa, según la duración del tratamiento. En los pacientes que reciben simultáneamente otros fármacos inductores de enzimas (por ejemplo, fenitoína, fenobarbitona), la semivida ha sido en promedio de 9 a 10 hs.

La semivida de eliminación del plasma del metabolito 10,11-epóxido es de aproximadamente 6 horas en promedio tras la administración de dosis orales únicas del epóxido en sí.

Tras la administración de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina, el 72% se excreta en la orina y el 28% en las heces. En la orina alrededor del 2% de la dosis se recupera en forma del fármaco inalterado y alrededor del 1% en forma del metabolito 10,11-epóxido con actividad farmacológica.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las dosis diarias recomendadas deben fraccionarse en 2 a 4 tomas. Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con algo de líquido.

En pacientes de edad se tendrá precaución en la dosificación de Carbamazepina.

Epilepsia

Carbamazepina debe prescribirse de ser posible en régimen monoterápico.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

~

Es conveniente comenzar con dosis pequeñas y aumentarlas lentamente hasta obtener el efecto terapéutico buscado. Una vez logrado el control adecuado de la dosis la posología puede reducirse muy gradualmente hasta el nivel mínimo efectivo. La determinación de los niveles plasmáticos puede ser de utilidad para establecer la dosis óptima.

Cuando se agrega Carbamazepina a un tratamiento anticonvulsivante en curso se debe comenzar su administración según el esquema habitual mientras se mantiene o adapta en caso necesario la posología del o de los otros anticonvulsivantes. Adultos: Al principio 100 mg - 200 mg una o dos veces al día a continuación, aumento paulatino hasta la dosis que ejerza el efecto óptimo que en general es de 800 mg a 1200 mg diarios (que deben fraccionarse). En algunos pacientes pueden ser apropiados 1600 mg al día.

Niños: Dosis efectiva habitual, 10 - 20 mg/kg de peso corporal al día, es decir, hasta 1 año de edad 100 mg - 200 mg diarios, 1 - 5 años de edad 200 mg - 400 mg diarios, 6 - 10 años de edad 400 mg - 600 mg diarios, 11 - 15 años de edad 600 mg - 1000 mg diarios.

Neuralgia del trigémino

Comenzar con 200 mg - 400 mg diarios. Aumentar lenta y progresivamente la posología hasta obtener el efecto analgésico buscado (habitualmente se consigue con 600 mg a 800 mg diarios, que deben fraccionarse). Posteriormente se puede reducir la dosis hasta un nivel de mantenimiento eficaz. En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

Síndrome de deshabitación al alcohol

La dosis promedio es de 600 mg diarios (que deben fraccionarse). En casos graves puede aumentarse la dosis durante los primeros días (por ejemplo a 1200 mg diarios, que también deben fraccionarse). Cuando se comience el tratamiento de las manifestaciones graves de privación, Carbamazepina se combinará con sedantes hipnóticos (por ejemplo clometiazol, clordiazepóxido).

Una vez que haya remitido el estado agudo, se puede continuar la administración de Carbamazepina en régimen monoterápico.

Diabetes Insípida Central.

La dosis promedio para los adultos es de 400 mg a 600 mg diarios (que deben fraccionarse).

Para los niños reducción proporcional de la posología según la edad y el peso.

Neuropatía Diabética Dolorosa.

La dosis promedio es de 400 mg a 800 mg diarios (que deben fraccionarse).

Manía y profilaxis de la enfermedad maníacodepresiva (enfermedad bipolar) en pacientes que no respondieron a la terapia de litio.

Rango terapéutico alrededor de 400 mg - 1600 mg diarios (que deben fraccionarse) en general se utilizan 400 mg - 600 mg al día también fraccionados. En el tratamiento de la manía aguda, la dosificación se elevará con bastante rapidez. Para la profilaxis de la enfermedad maníaco - depresiva (trastornos bipolares), se recomienda un aumento gradual, buscando una mejor tolerabilidad.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a medicamentos de estructura química relacionada (Por ejemplo antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Bloqueo auriculoventricular.
- Antecedentes de depresión medular.
- Antecedentes de porfiria hepática (por ejemplo porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- No se recomienda asociar carbamazepina con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Carbamazepina debe administrarse exclusivamente bajo supervisión médica. Solo debe prescribirse tras una evaluación crítica de los riesgos y beneficios, y con una estrecha supervisión de los pacientes que tengan antecedentes de lesiones cardíacas, hepáticas o renales, que hayan presentado reacciones adversas hematológicas a otros medicamentos, o que hayan interrumpido tratamientos anteriores con carbamazepina.

Efectos hematológicos:

Carbamazepina se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica, sin embargo dada la muy baja incidencia de estas afecciones, es difícil obtener estimaciones útiles del riesgo asociado con carbamazepina.

En ocasiones o frecuentemente, el tratamiento con carbamazepina se acompaña de disminuciones transitorias o persistentes de los recuentos de plaquetas y leucocitos. No obstante en la mayoría de los casos, tales efectos son transitorios y es improbable que señalen la aparición de una anemia aplásica o una agranulocitosis. Aun así es preciso obtener un hemograma completo que incluya el recuento de plaquetas (y posiblemente el recuento de reticulocitos y la concentración sérica de hierro) antes de comenzar el tratamiento y luego periódicamente.

Si los recuentos de leucocitos y de plaquetas son claramente bajos o disminuyen durante el tratamiento, debe instaurarse una estricta supervisión del paciente y del hemograma completo. Si surgen signos de depresión medular grave debe suspenderse el tratamiento con carbamazepina. Los pacientes deben recibir información sobre los primeros signos y síntomas tóxicos de una posible reacción hematológica, así como sobre los síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico en caso de que surjan reacciones como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, propensión a las equimosis, petequias o hemorragia purpúrea.

Reacciones dermatológicas graves:

Con carbamazepina se han notificado muy raramente reacciones dermatológicas graves tales como necrólisis epidérmica tóxica (NET o síndrome de Lyell) y


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

síndrome de Steven Jonson (SSJ). Puede ser necesario hospitalizar a los pacientes que presenten tales reacciones dermatológicas graves ya que pueden ser mortales. La mayoría de los casos de NET/SSJ aparecen durante los primeros meses y el tratamiento con Carbamazepina. Si surgen signos o síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (p. ej. SSJ, Síndrome de Lyell o NET), debe suspenderse inmediatamente la administración de considerarse un tratamiento alternativo.

Antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina en pacientes de grupos étnicos que presentan un elevado riesgo genético, debe considerarse la posibilidad de efectuar pruebas de detección del alelo HLA-B*1502.

Debe evitarse el uso de carbamazepina en pacientes con pruebas positivas del alelo HLA-B*1502. A no ser que los beneficios esperados superen claramente los riesgos. El alelo HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en los pacientes chinos que toman antiepilépticos (AE) asociados con estas reacciones dermatológicas. En consecuencia debe evitarse el uso de otros medicamentos asociados con SSJ/NET en los pacientes con pruebas positivas del alelo HLA-B*1502, siempre que existan tratamientos alternativos igualmente aceptables. De manera general no se recomienda efectuar un cribado en los pacientes de poblaciones con una baja prevalencia del HLA-B*1502, ni en los pacientes ya que estén utilizando Carbamazepina ya que el riesgo de SSJ/NET se limita en gran medida a los primeros meses de tratamiento, independientemente de la situación del paciente respecto al HLA-B*1502. Los resultados del cribado genético nunca deben reemplazar la supervisión clínica adecuada del paciente. Muchos pacientes asiáticos con pruebas positivas del alelo HLA-B*1502 reciben el tratamiento con Carbamazepina sin presentar SSJ/NET mientras que algunos pacientes de cualquier origen étnico con resultados negativos pueden presentar estas reacciones. No se ha investigado el papel de otros factores posibles en el desarrollo de SSJ/NET y de la morbilidad asociada, tales como la dosis de antiepileptico, el cumplimiento del tratamiento, los medicamentos coadministrados, la comorbilidad y la calidad del control dermatológico.

Otras reacciones dermatológicas

Pueden presentarse igualmente reacciones cutáneas leves como tales como exantema macular o maculopapular aislado, que generalmente son transitorias y no presentan peligro. Suelen desaparecer e cuestión de días o de semanas sin modificar el tratamiento o después de reducir la dosis. No obstante como es difícil diferenciar entre los signos iniciales de las reacciones cutáneas más graves y las reacciones leves y transitorias, el paciente debe ser objeto de una estricta supervisión, y se debe considerar la posibilidad de suspender inmediatamente la administración del medicamento si la reacción se agrava durante el tratamiento.

El alelo HLA-B*1502 no permite pronosticar el riesgo de reacciones cutáneas de menor gravedad a la carbamazepina. Como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema común (erupción maculopapular).

Hipersensibilidad

Carbamazepina puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad (lo cual



DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente



DENVER FARMA S.A.
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico



puede incluir hipersensibilidad multiorgánica) que pueden afectar la piel, el hígado (incluidas las vías biliares intrahepáticas), los órganos hematopoyéticos y el sistema linfático u otros, ya sea individualmente o en el contexto de una reacción sistemática. Se debe informar a los pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que alrededor de 25 a 30% de ellos pueden padecer asimismo reacciones de hipersensibilidad a la oxcarbacepina.

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoina.

De manera general, si surgen signos o síntomas que sugieren, reacciones de hipersensibilidad, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Carbamazepina.

Convulsiones

La carbamazepina debe emplearse con precaución en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye ausencias típicas o atípicas. En todas estas afecciones carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. Si se observa una exacerbación de las convulsiones, debe suspenderse el tratamiento con carbamazepina.

Función hepática

La función hepática debe ser objeto de una evaluación inicial y luego periódica durante el tratamiento con Carbamazepina, sobre todo en los pacientes con antecedentes de hepatopatías y en los ancianos. El médico debe suspender inmediatamente en caso de agravación de la disfunción hepática o de una hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda efectuar análisis de orina completos y determinaciones del nitrógeno ureico en sangre al principio del tratamiento y luego periódicamente.

Efectos anticolinérgicos

La carbamazepina ha demostrado una ligera actividad anticolinérgica. Por lo tanto, los pacientes con hipertensión intraocular deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Conviene tener en mente la posibilidad de activación de una psicosis latente, y en los pacientes de edad avanzada, la confusión o agitación.

Ideación y comportamiento suicidas

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos de antiepilépticos, aleatorizados y controlados con placebo, reveló un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicidas.

El incremento de pensamientos o comportamientos suicidas con las drogas se observó a una semana después de comenzar el tratamiento con la droga y persistió durante la duración del tratamiento.

Efectos endocrinos

Se han notificado casos de metrorragia en mujeres tratadas con carbamazepina que utilizaban anticonceptivos hormonales. La carbamazepina puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe aconsejar a las mujeres en edad de procrear que consideren la posibilidad de usar otro método anticonceptivo durante el tratamiento con carbamazepina debido a la inducción de

DENVER FARMA S.A.
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra Mabel Rossi
Co-Director Técnico



enzimas. La carbamazepina puede anular el efecto terapéutico de los medicamentos a base de estrógeno o progesterona (haciendo ineficiente el anticonceptivo).

Supervisión de las concentraciones plasmáticas

Aunque se observa muy poca correlación entre la dosis y la concentración plasmática de carbamazepina y entre la concentración plasmática y la eficacia o tolerabilidad clínicas, puede ser útil vigilar las concentraciones plasmáticas en las siguientes situaciones: Aumento espectacular de la frecuencia de las convulsiones, verificación del cumplimiento terapéutico por parte del paciente, durante el embarazo, en los niños y adolescentes, ante presuntos trastornos de la absorción o en caso de sospecha de toxicidad cuando se utiliza más de un medicamento.

Reducción de la dosis y retirada del medicamento

La retirada brusca de Carbamazepina Denver Farma puede precipitar las convulsiones. Cuando sea necesario suspender bruscamente el tratamiento con Carbamazepina en el paciente epiléptico, la transición al nuevo antiepiléptico debe efectuarse bajo la protección de un medicamento adecuado.

INTERACCIONES

Debido a la inducción del sistema enzimático de la mono-oxigenasa hepática, la Carbamazepina puede hacer descender el nivel plasmático y disminuir o incluso abolir la actividad de ciertos medicamentos que son metabolizados por este sistema. Puede que la dosificación de los siguientes fármacos tenga que ajustarse a las necesidades clínicas: clobazam, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, alprazolam, corticosteroides (por ejemplo prednisolona, dexametasona) ciclosporina, digoxina, doxiciclina, felodipina, haloperidol, imipramina, metadona, anticonceptivos orales (se tendrá en cuenta métodos contraceptivos alternativos) teofilina, anticoagulantes orales (warfarina, fenprocoumona, dicumarol).

Se ha comunicado que la Carbamazepina aumenta o reduce los niveles plasmáticos de la fenitoína y que raramente eleva los niveles plasmáticos de la mefenitoína.

Los siguientes medicamentos pueden incrementar los niveles de la Carbamazepina: eritromicina, trioleandomicina, posiblemente osamicina, isoniazida, verapamilo, diltiazem, dextropropoxifeno, fluoxetina, posiblemente cimetidina, acetazolamida, danazol, posiblemente desimipramina y nicotinamida (en los adultos solo en dosis altas). Puesto que los niveles plasmáticos elevados de la Carbamazepina pueden ocasionar efectos secundarios (por ejemplo mareos, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosificación se ajustará convenientemente y/o se controlarán los niveles plasmáticos.

Se ha informado que el empleo simultáneo de Carbamazepina e isoniazida incrementa la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida. La asociación de Carbamazepina y litio o metoclopramida por un lado y de Carbamazepina y tranquilizantes mayores (haloperidol, tioridazina) por el otro, puede aumentar la incidencia de reacciones neurológicas adversas (con la última asociación inclusive en presencia de niveles plasmáticos terapéuticos).

Puede que los niveles plasmáticos de la Carbamazepina disminuyan por efecto de la asociación con fenobarbital, fenitoína, primidona o teofilina y aunque los datos son

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica



en parte contradictorios posiblemente también con clonazepan, ácido valproico y valpromida.

Por otra parte, se ha comunicado que el ácido valproico, la valpromida y la primidona elevan el nivel plasmático del metabolito 10,11 -epóxido de la Carbamazepina fisiológicamente activo. En estos casos tendrá que adaptarse la dosis de Carbamazepina.

La medicación concomitante con Carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.

Puede que la Carbamazepina antagonice los efectos de agentes curarizantes no despolarizantes (por ejemplo pancuronio), por lo que quizás sea necesario aumentar su dosificación vigilándose estrechamente a los pacientes para determinar si la abolición del bloqueo neuromuscular se produce antes de lo esperado.

Al igual que otros medicamentos psicoactivos, puede reducir la tolerancia al alcohol, por ello es recomendable que el paciente no ingiera bebidas alcohólicas mientras es tratado con Carbamazepina.

Embarazo

En animales (ratones, ratas y conejos), la administración oral de la carbamazepina durante la organogénesis produjo un aumento de la mortalidad embrionaria con dosis diarias tóxicas para la madre (más de 200 mg/kg al día, es decir, de 10 a 20 veces las dosis usual en el ser humano). En ratas se observaron igualmente indicios de aborto con 300 mg/kg al día, los fetos de rata casi a término presentaron un retraso del crecimiento, nuevamente con dosis tóxicas para la madre. No hubo indicios de potencial teratógeno en las tres especies animales estudiadas, aunque en un ensayo realizado en ratones, la carbamazepina (de 40 a 240 mg/kg al día por vía oral) produjo anomalías (básicamente dilatación de los ventrículos cerebrales) en el 4.7 % de los fetos expuesto al medicamento frente a 1.3 % de los controles.

Se sabe que los hijos de mujeres epilépticas son más propensos a sufrir trastornos del desarrollo, lo cual incluye malformaciones. Se ha señalado la posibilidad de que la carbamazepina, como todos los antiepilépticos principales, pueda aumentar este riesgo, pero los estudios controlados de carbamazepina en monoterapia no han arrojado prueba de ello. No obstante, se han notificado trastornos del desarrollo y malformaciones en asociación con carbamazepina, entre ellos espina bifida y otras anomalías congénitas.

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- En mujeres en edad fértil, la carbamazepina se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que las madres que reciben estos fármacos como monoterapia.
- Se administrará las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos.
- Se debe informar al médico si esta embarazada, si tiene la intención de

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico



ORIGINAL



- quedar embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, se sopesarán cuidadosamente los beneficios potenciales frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.
- Las pacientes deberán ser asesoradas respecto a la posibilidad de un incremento del riesgo de malformaciones, ofreciéndoles la posibilidad de un control prenatal (consulta genética, monoterapia, suplemento de ácido fólico, etc.)
- Sin embargo, durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debe ser interrumpido dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

Lactancia

La carbamazepina se secreta en la leche materna (alrededor del 25 al 60 % de las concentraciones plasmáticas). Conviene sopesar los beneficios de la lactancia materna con respecto a la remota posibilidad de reacciones adversas en el lactante. Las madres que toman carbamazepina pueden amamantar a su bebe siempre que este se mantenga en observación para poder detectar posibles reacciones adversas (ej. Somnolencia excesiva, reacción cutánea alérgica)

Fecundidad

Ha habido comunicaciones muy esporádicas de trastornos de la fecundidad masculina y de anomalías de la espermatogénesis

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar máquinas:

La capacidad de reacción del paciente puede estar menoscabada por los mareos y la somnolencia causadas por Carbamazepina, especialmente al principio del tratamiento o al reajustar la dosis; por ello se tendrá la debida precaución al conducir vehículos o manejar máquinas.

“No realizar tareas peligrosas (como trepar en alturas, conducir vehículos, manejar máquinas, etc.) hasta tanto no se conozca la reacción individual del tratamiento.”

REACCIONES ADVERSAS:

Ciertos tipos de reacciones adversas pueden presentarse muy frecuentemente o frecuentemente, sobre todo al principio del tratamiento con carbamazepina, al usar una dosis inicial excesiva, o bien, al tratar pacientes de edad avanzada. Ejemplo: reacciones adversas del SNC (mareo, cefalea, ataxia, somnolencia, cansancio, diplopía) trastornos gastrointestinales (nauseas, vómito) y reacciones cutáneas alérgicas.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis suelen resolverse en cuestión de días, ya sea espontáneamente o después de una reducción temporal de la dosis. Las reacciones adversas del SNC pueden ser manifestaciones de una sobredosis relativa o de fluctuaciones importantes de las concentraciones plasmáticas en tales casos, se recomienda vigilar las concentraciones plasmáticas.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Directora Técnica



ORIGINAL



Las reacciones adversas (cuadro 1) se clasifican en orden decreciente frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), incluidos los casos aislados.

Cuadro 1**Trastornos de la sangre y el sistema linfático**

Muy frecuente: leucopenia.

Frecuente: trombocitopenia, eosinofilia.

Rara: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico.

Muy rara: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica pura, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria mixta (variegata) porfiria cutánea tardía, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunitario:

Rara: trastorno de hipersensibilidad multilorgánica retardada con fiebre, exantemas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgias, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y anomalías de las pruebas de función hepática y síndrome de conductillos viliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos viliares intrahepáticos (en distintas combinaciones. También pueden afectarse otros órganos (pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon)

Muy rara: meningitis aséptica, con mioclonías y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, edema angioneurótico.

Trastornos endocrinos:

Frecuente: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y descenso de la osmolaridad sanguínea debido a un efecto similar al de la vasopresina (ADH) que da lugar a casos raros de hiperhidratación hipotónica acompañada de letargia, vómitos, cefalea, estado confusional, trastornos neurológicos.

Muy rara: aumento de la prolactina en sangre con o sin manifestaciones clínicas como galactorrea, ginecomastia, anomalías de las pruebas de función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y elevación de la tirotrópina en sangre, generalmente sin manifestaciones clínicas, trastornos del metabolismo óseo, disminución del calcio plasmático y el 25-hidroxi-colecalciferol en sangre). Que causan osteomalacia, osteoporosis, elevación del colesterol en sangre, incluido el colesterol de las HDL y de los triglicéridos

Trastornos psiquiátricos:

Rara: alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, anorexia, inquietud, agresividad, agitación, estado confusional.

Muy rara: activación de una psicosis.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: mareos, ataxia, somnolencia, fatiga.

Frecuente: cefalea, diplopía, trastornos de la acomodación (visión borrosa)

Infrecuente: movimientos involuntarios anormales (temblor, asterixis, distonía, tics) nistagmo.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

2

Rara:	discinesia bucofacial, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (disartria o habla arrastrada), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias y paresia.
Muy rara:	trastornos del gusto, síndrome maligno por neurolépticos.
Trastornos oculares:	
Muy rara:	opacidades cristalinas, conjuntivitis, aumento de la presión intraocular.
Trastornos del oído y el laberinto:	
Muy rara:	trastornos auditivos, como acufenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio en la percepción del tono.
Trastornos cardiacos:	
Rara:	trastornos de la conducción cardiaca; hipertensión, o hipotensión.
Muy rara:	bradycardia, arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, colapso circulatorio, insuficiencia cardiaca congestiva, agravamiento de una coronariopatía, tromboflebitis, tromboembolia (P. ej: embolia pulmonar)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	
Muy rara:	hipersensibilidad pulmonar, caracterizada por ejemplo por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Trastornos gastrointestinales:	
Muy frecuente:	nauseas, vómitos.
Frecuente:	sequedad de boca, con los supositorios puede producirse irritación rectal.
Infrecuente:	diarrea, estreñimiento (constipación)
Rara:	dolor abdominal.
Muy rara:	glositis, estomatitis, pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares:	
Muy frecuente:	elevación de la γ -glutamyltransferasa (por inducción de enzimas hepáticas) en general sin transcendia clínica.
Frecuente:	elevación de la fosfatasa alcalina sanguínea.
Infrecuente:	elevación de las aminotransferasas
Rara:	hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, ictericia.
Muy rara:	hepatitis granulomatosa, insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	
Muy frecuente:	dermatitis alérgica, urticaria que puede ser intensa.
Infrecuente:	dermatitis exfoliativa y eritrodermia.
Rara:	lupus eritematoso sistémico, prurito.
Trastornos osteomusculares, del tejido conectivo y óseo:	
Rara:	debilidad muscular.
Muy rara:	artralgias, mialgias, espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios:	
Muy rara:	nefritis, intersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (por ejemplo: albuminuria, hematuria, oliguria, aumento de la urea sanguínea /azoemia) polaquiruria, retención urinaria.
Aparato reproductor:	
Muy rara:	disfunción sexual/impotencia, anomalías de la espermatogonia (con descenso de la cifra de espermatozoides de la motilidad o de ambos)
Exploraciones complementarias:	
Muy rara:	hipogammaglobulinemia.


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

**SOBREDOSIS:****Signos y síntomas:**

Los signos y síntomas de una sobredosis suelen implicar los sistemas nerviosos central, cardiovascular y respiratorio.

Sistema nervioso central:

Depresión de la SNC, desorientación, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; vista borrosa, lenguaje bulbar, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, inicialmente hiperreflexia, luego hiporreflexia; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonías, hipotermia, midriasis.

Sistema respiratorio:

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular:

Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción acompañados de una ampliación del complejo QRS, síncope asociado con paro cardíaco.

Sistema digestivo:

Vómito, retraso del vaciado gástrico, disminución de la motilidad intestinal.

Función renal:

Retención de orina, oliguria o anuria, retención del líquido, hiperhidratación debido a un efecto de la carbamazepina similar al de la vasopresina (ADH)

Datos de laboratorio:

Hiponatremia, posiblemente acidosis metabólica, posiblemente hiperglucemia, elevación de la creatina-fosfocinasa.

Tratamiento:

No existe ningún antídoto específico. El tratamiento inicial depende del estado clínico del paciente. Hospitalización. Medición de las concentraciones plasmáticas para confirmar la intoxicación con la carbamazepina y evaluar la magnitud de la sobredosis.

Vaciado del estómago, lavado gástrico y administración de carbón activado.

Un retraso del vaciado del estómago puede diferir la absorción y provocar una caída durante la recuperación de la intoxicación. Atención médica complementaria en una unidad de cuidados intensivos con monitoreo cardíaco y corrección cuidadosa del desequilibrio eléctrico.

Recomendaciones especiales:

Hipotensión: administrar dopina o dobutamina por vía intravenosa.

Trastornos de ritmo cardíaco: tratamiento individualizado.

Convulsiones: administrar una benzodiazepina u otro antiepiléptico como la fenobarbitona (con precaución debido al riesgo de intensificación de la depresión respiratoria), o el paraldehído.

Hiponatremia (hiperhidratación); restricción del consumo de líquidos e infusión intravenosa lenta y cuidadosa de una solución de NaCl al 0.9%. Estas medidas pueden ser útiles para la prevención de lesiones cerebrales.

Se ha recomendado la hemoperfusión con carbón. Se ha informado que la diuresis forzada, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal son ineficaces.

Conviene anticipar una recaída y una agravación de la sintomatología el segundo o tercer día después de la sobredosis debido a la absorción retardada.

DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

0004

ORIGINAL



Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

CONSERVACION:

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

PRESENTACION:

Comprimidos: Envase con 20, 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo de hospitales.

“Mantener fuera del alcance del los niños”

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 42900**

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285 (1605)

Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garin.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico


DENVER FARMA S.A.
Dr. Esteban Rossi
Presidente


DENVER FARMA S.A.
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico