



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-441-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 14 de Enero de 2019

Referencia: 1-0047-0000-017403-11-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017403-11-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: TEGRETOL 200 – TEGRETOL 400 LC – TEGRETOL JARABE / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CARBAMAZEPINA 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, CARBAMAZEPINA 400 mg; JARABE, CARBAMAZEPINA 2,00 g / 100 ml, autorizado por el Certificado N° 23.735.

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, Circular N° 004/13.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorizanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-45508654-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: TEGRETOL 200 – TEGRETOL 400 LC –

TEGRETOL JARABE / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CARBAMAZEPINA 200 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA, CARBAMAZEPINA 400 mg; JARABE, CARBAMAZEPINA 2,00 g / 100 ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 23.735, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017403-11-3

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.14 10:41:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2019.01.14 10:42:05 -0300

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

TEGRETOL® 200 Comprimidos

TEGRETOL® 400 LC Comprimidos recubiertos de liberación controlada

TEGRETOL® Jarabe

CARBAMAZEPINA

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada comprimido de Tegretol® 200 mg contiene:

Carbamazepina200,00 mg
Excipientes: almidón de maíz 51,50 mg, dióxido de silicio 17,00 mg, gelatina 4,00 mg, ácido esteárico 4,00 mg, estearato de magnesio 2,00 mg, glicerina 1,5 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de Tegretol® 400 LC contiene:

Carbamazepina..... 400,0 mg
Excipientes: Núcleo: celulosa microcristalina 60,00 mg, carboximetilcelulosa sódica 50,00 mg, dispersión de poliacrilato 30% 30,00 mg, dispersión acuosa de etilcelulosa 30% 20,00 mg, talco 20,00 mg, dióxido de silicio coloidal 7,00 mg, estearato de magnesio 3,00 mg, agua purificada c.s.p. Cubierta: hidroxipropilmetilcelulosa 8,815 mg, talco 8,375 mg, estearato de glicerilpolioxietilenglicol 0,440 mg, suspensión de colorante blanco 0,1779 mg, óxido de hierro rojo 0,177 mg, óxido de hierro amarillo 0,415 mg.

Cada 100 mL de Tegretol® jarabe contienen:

Carbamazepina 2.00 g
Excipientes: celulosa microcristalina 1,00 g, aroma caramelo 0,005 g, metilparabeno 0.12 g, propilparabeno 0,03 g, estearato de polietilenglicol 400 0,10 g, propilenglicol 2,50 g, sacarina sódica 0,44 g, ácido sórbico 0,10 g, solución sorbitol 25,00 g, hidroxietilcelulosa 0,50 g, agua deionizada c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, neurótropo y psicótropo. Código ATC N03 AF01. Derivado dibenzoazepínico.

ADVERTENCIAS

REACCIONES DERMATOLÓGICAS SERIAS Y ALELO HLA-B*1502

SE HAN INFORMADO REACCIONES DERMATOLÓGICAS SERIAS Y ALGUNAS VECES FATALES, QUE INCLUYEN NECRÓLISIS EPIDÉRMICA (TEN) Y SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON (SJS) DURANTE EL TRATAMIENTO CON TEGRETOL®. SE ESTIMA QUE ESTAS REACCIONES OCURRAN EN 1 A 6 POR 10.000 USUARIOS NUEVOS EN PAÍSES PRINCIPALMENTE CON POBLACIONES CAUCÁSICAS, PERO EL RIESGO EN ALGUNOS PAÍSES ASIÁTICOS SE ESTIMA QUE SEA DE APROXIMADAMENTE 10 VECES MÁS ELEVADO. EN ESTUDIOS EN PACIENTES DE ASCENDENCIA CHINA SE HA REGISTRADO UNA FUERTE RELACIÓN ENTRE EL RIESGO DE DESARROLLAR SJS/TEN Y LA PRESENCIA DE HLA-B*1502, UNA VARIANTE ALÉLICA HEREDADA DEL GEN HLA-B. HLA-B*1502 SE REGISTRA CASI EXCLUSIVAMENTE EN PACIENTES CON

IP-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT
Dirección de Asuntos Regulatorios
Subdirección Técnica - M.N. 11521
Asociación
página 1 de 22

ORIGINAL



ASCENDENCIA DE AMPLIAS ÁREAS DE ASIA. SE DEBEN EVALUAR A LOS PACIENTES CON ASCENDENCIA DE POBLACIONES GENÉTICAMENTE EN RIESGO PARA DETECTAR LA PRESENCIA DE HLA-B*1502 CON ANTERIORIDAD AL INICIO DEL TRATAMIENTO CON TEGRETOL®. LOS PACIENTES CON RESULTADOS POSITIVOS CON RESPECTO AL ALELO, NO DEBEN SER TRATADOS CON TEGRETOL® A MENOS QUE EL BENEFICIO SUPERE CLARAMENTE EL RIESGO (VER ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, PRUEBAS DE LABORATORIO).

ANEMIA APLÁSICA Y AGRANULOCITOSIS

SE HAN INFORMADO ANEMIA APLÁSICA Y AGRANULOCITOSIS EN RELACIÓN AL USO DE TEGRETOL®. LOS DATOS PROVENIENTES DEL ESTUDIO DE CONTROL DE CASO BASADO EN LA POBLACIÓN DEMUESTRAN QUE EL RIESGO DE DESARROLLAR ESTAS REACCIONES ES DE 5 A 8 VECES MAYOR QUE LA POBLACIÓN GENERAL. SIN EMBARGO, EL RIESGO GENERAL DE ESTAS REACCIONES EN LA POBLACIÓN GENERAL NO TRATADA ES BAJO, APROXIMADAMENTE SEIS PACIENTES POR MILLÓN DE LA POBLACIÓN POR AÑO PARA AGRANULOCITOSIS Y DOS PACIENTES POR UN MILLÓN DE LA POBLACIÓN POR AÑO PARA ANEMIA APLÁSICA.

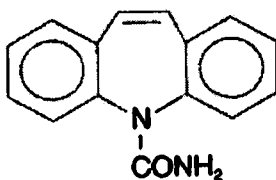
AUNQUE LOS INFORMES DE DISMINUCIÓN DE PLAQUETAS DE MANERA TRANSITORIA O PERSISTENTE O LOS RECUENTOS DE GLÓBULOS BLANCOS NO SON COMUNES EN RELACIÓN CON EL USO DE TEGRETOL®, NO SE DISPONE DE DATOS PARA ESTIMAR CON PRECISIÓN SU INCIDENCIA O RESULTADO. SIN EMBARGO, LA VASTA MAYORÍA DE LOS CASOS DE LEUCOPENIA NO HAN PROGRESADO A LAS AFECCIONES MÁS SERIAS DE ANEMIA APLÁSICA O AGRANULOCITOSIS.

DEBIDO A LA BAJA INCIDENCIA DE AGRANULOCITOSIS Y ANEMIA APLÁSICA, LA VASTA MAYORÍA DE CAMBIOS HEMATOLÓGICOS MENORES OBSERVADOS EN EL MONITOREO DE PACIENTES EN EL TRATAMIENTO CON TEGRETOL® SON POCO PROBABLES PARA INDICAR LA APARICIÓN DE CUALQUIER ANORMALIDAD. NO OBSTANTE, SE DEBE OBTENER EL PRETRATAMIENTO HEMATOLÓGICO COMPLETO COMO UNA REFERENCIA. SI UN PACIENTE EN EL CURSO DEL TRATAMIENTO EXHIBE UN RECUENTO BAJO O DISMINUIDO DE GLÓBULOS BLANCOS O PLAQUETAS DEBE SER MONITOREADO ESTRICTAMENTE. SE DEBE CONSIDERAR LA DISCONTINUACIÓN DEL FÁRMACO SI SE DESARROLLA CUALQUIER EVIDENCIA DE DEPRESIÓN SIGNIFICATIVA DE LA MÉDULA ÓSEA.

Antes de prescribir Tegretol®, el médico debe estar completamente familiarizado con los detalles de esta información de prescripción, en particular, respecto del uso con otros fármacos, especialmente con aquellos que acentúan el potencial de toxicidad.

DESCRIPCIÓN

Tegretol®, carbamazepina, es un analgésico anticonvulsivante y específico para la neuralgia del trigémino, disponible para administración oral como comprimidos de 200 mg, comprimidos recubiertos de liberación controlada de 400 mg y como una suspensión de 100 mg/5 ml (cucharada de té). Su nombre químico es 5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida, y su fórmula estructural es:



Evoartis Argentina S.A.
Farm. Servicio Especializado
de Asesoría Regulaciones
Codirecta Técnico (M.N. 1152)
Aporador

IF-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT

Codirecta Técnico (M.N. 1152)
Aporador

ORIGINAL



Carbamazepina es un polvo blanco a blancuzco, prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol y en acetona. Su peso molecular es 236,27.

INDICACIONES

Epilepsia

Tegretol® está indicado para el uso como un fármaco anticonvulsivante. La evidencia que avala la eficacia de Tegretol® como un anticonvulsivante se derivó de los estudios controlados de fármaco activo que enroló pacientes con los siguientes tipos de convulsiones:

1. Convulsiones parciales con sintomatología compleja (psicomotora, lóbulo temporal). Los pacientes con estas convulsiones parecen mostrar una mayor mejoría que aquellos con otros tipos de convulsiones.
2. Convulsiones tónica-clónicas generalizadas (grand mal).
3. Patrones de convulsiones mixtas que incluyen las anteriores, u otras convulsiones parciales o generalizadas. La ausencia de convulsiones (pequeño mal) no parece ser controlada por Tegretol® (ver PRECAUCIONES).

Neuralgia del Trigémino

Tegretol® está indicado en el tratamiento del dolor relacionado a la neuralgia del trigémino. Los resultados benéficos también se han informado en la neuralgia glossofaríngea.

Este fármaco no es un simple analgésico y no se debe utilizar para aliviar otro tipo de dolores.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

En ensayos clínicos controlados, Tegretol® ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de convulsiones psicomotoras y tonicoclónicas, así como neuralgia del trigémino.

Mecanismo de acción

Tegretol® ha demostrado propiedades anticonvulsivantes en ratas y ratones con convulsiones inducidas eléctrica y químicamente. Parece actuar mediante respuestas que inducen la polisínapsis y que bloquean la potenciación post-tetánica.

Tegretol® mayormente reduce o elimina el dolor inducido mediante estimulación del nervio infraorbital en gatos y ratas. Deprime el potencial talámico y el reflejo bulbar y polisináptico, que incluye el reflejo linguo-mandibular en gatos. Tegretol® no está químicamente relacionado con otros anticonvulsivantes u otros fármacos utilizados para controlar el dolor de la neuralgia del trigémino. El mecanismo de acción sigue siendo desconocido.

El metabolito principal de Tegretol®, carbamazepina-10,11-epóxido, tiene actividad anticonvulsivante como se demostró en varios modelos *in vivo* de convulsiones en animales. Aunque se supone la actividad clínica para el epóxido, la significancia de su actividad con respecto a la seguridad y eficacia de Tegretol® no se ha establecido.

Farmacocinética

En estudios clínicos, la suspensión, comprimidos convencionales de Tegretol®, y comprimidos recubiertos de liberación controlada (LC) proporcionaron cantidades equivalentes de fármacos a la circulación sistémica. Sin embargo, la suspensión se absorbió de alguna manera más rápida, y el comprimido recubierto LC apenas más lento que el comprimido convencional. La biodisponibilidad del comprimido recubierto LC fue del 89% comparado con la suspensión. Luego de un régimen de administración de dosis de dos veces al día, la suspensión proporcionó niveles máximos más

ORIGINAL



elevados y niveles de concentración mínima más bajos que los obtenidos del comprimido convencional para el mismo régimen de administración de dosis. Por otro lado, luego de un régimen de administración de dosis de tres veces al día, la suspensión de Tegretol® proporciona niveles de plasma en estado estacionario comparables a los comprimidos de Tegretol® administrados dos veces al día cuando se administró a la misma dosis de mg total diaria. Luego de un régimen de administración de dosis de dos veces al día, los comprimidos recubiertos LC de Tegretol® proporciona niveles de plasma en estado estacionario comparables a los comprimidos convencionales de Tegretol® administrados cuatro veces al día cuando se administra a la misma dosis de mg total diaria. Tegretol® en sangre se une a las proteínas plasmáticas en un 76%. Los niveles de plasma de Tegretol® son variables y pueden variar de 0,5 a 25 mcg/ ml, sin relación aparente a la ingesta diaria del fármaco. Los niveles terapéuticos usuales en adultos son de entre 4 y 12 mcg/ ml. En politerapia, la concentración de Tegretol® y fármacos concomitantes se pueden incrementar o disminuir durante la terapia, y los efectos del fármaco se pueden alterar (ver PRECAUCIONES, Interacciones medicamentosas). Luego de la administración oral crónica de la suspensión, los niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 1,5 horas se compararon a las 4 a 5 horas después de la administración de los comprimidos convencionales de Tegretol®, y a las 3 a 12 horas después de la administración del comprimido recubierto LC de Tegretol®. La relación CSF/suero es 0,22 similar al 24% no une Tegretol® en suero. Debido a que Tegretol® induce su propio metabolismo, la vida media también es variable. La autoinducción se completa después de 3 a 5 semanas de un régimen fijo de administración de la dosis. Los valores de la vida media inicial varían de 25 a 65 horas, disminuyendo de 12 a 17 horas en dosis repetidas. Tegretol® se metaboliza en el hígado. El citocromo P450 3A4 se identificó como la isoforma principal responsable de la formación de carbamazepina-10,11-epóxido de Tegretol®. El epóxido hidrolasa microsómica ha sido identificado como la enzima responsable de la formación de 10,11-transidol derivado de la carbamazepina 10,11 epóxido. Después de la administración oral de ¹⁴C-carbamazepina, 72% de la radioactividad administrada se encontró en orina y el 28% en las heces. La radioactividad urinaria se compuso mayormente de metabolitos hidroxilados y conjugados, con sólo 3% de Tegretol® sin cambio.

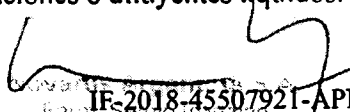
Los parámetros farmacocinéticos de la disposición de Tegretol® son similares en niños y adultos. Sin embargo, se registra una correlación pobre entre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y la dosis de Tegretol® en niños.

La carbamazepina se metaboliza más rápidamente a carbamazepina-10,11-epóxido (un metabolito mostró ser equipotente con relación a la carbamazepina como un anticonvulsivante en los exámenes en animales) en los grupos etarios más jóvenes que en adultos. En niños por debajo de los 15 años de edad, se registra una relación inversa en la relación entre CBZ-E/CBZ y en el incremento de la edad (en un informe de 0,44 en niños por debajo de la edad de 1 año a 0,18 en niños entre 10 y 15 años de edad).

Los efectos de raza y género en los datos farmacocinéticos de carbamazepina no se han evaluado de manera sistemática.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La suspensión de Tegretol® en combinación con clorpromazina o tioridazina líquida da lugar a la formación de precipitados y, en el caso de la clorpromazina, se registró un informe de un paciente que elimina un precipitado gomoso de color naranja en sus heces después de la coadministración de los dos fármacos (ver PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas). Debido a que no se conoce el grado en que esto ocurre con otros medicamentos líquidos, la suspensión de Tegretol® no se debe administrar de manera simultánea con otras medicaciones o diluyentes líquidos.


IF 2018-45507921-APN-DERM#ANMAT
Para la Seguimiento
Dir. de Asuntos Regulatorios
Laboratorio Técnico - M.N. 11521
Apodotecas
página 4 de 22

ORIGINAL



Neuralgia del Trigémino

Inicial: El primer día, ya sea 100 mg dos veces al día para comprimidos o comprimidos LC, o ½ cucharada de té cuatro veces al día para suspensión, para una dosis diaria de 200 mg. Esta dosis diaria se puede aumentar hasta 200 mg/ día utilizando aumentos de 100 mg cada 12 horas para comprimidos o comprimidos LC, o 50 mg (½ cucharada de té) cuatro veces al día para suspensión, solamente lo que sea necesario para lograr la liberación del dolor. No exceda los 1200 mg diarios.

Mantenimiento: Se puede mantener el control del dolor en la mayoría de los pacientes con 400 a 800 mg diarios. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser administrados con apenas 200 mg diarios, mientras que otros requieren hasta 1200 mg diarios. Al menos una vez cada 3 meses durante el período de tratamiento, se deben realizar intentos para reducir la dosis al nivel mínimo efectivo o aún discontinuar el fármaco.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imizian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Código de Registro
Acceso al

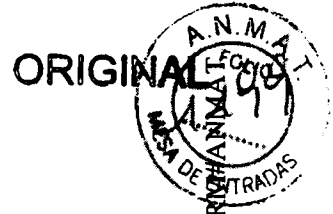
IP-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT

Información de la Dosis

Indicación	Dosis inicial		Dosis Subsiguientes		Dosis Diaria Máxima	
	Comprimido*	LC [†]	Jarabe	Comprimido*	LC [†]	Suspensión
Epilepsia Menor de 6 años	10 - 20 mg/kg/ día dos veces al día o 3 veces al día		10-20 mg/kg/ día 4 veces al día	Aumentar semanalmente para lograr la respuesta clínica óptima, tres veces al día o cuatro veces al día.	35 mg/ kg/24 h (ver)	35 mg/ kg/24 h
6 - 12 años	100 mg 2 veces al día (200 mg/ día)	100 mg 2 veces al día (200 mg/ día)	½ cucharada de té 4 veces al día (200 mg/ día)	Agregar hasta 100 mg/ día a intervalos semanales, 3 veces al día o 4 veces al día	1000 mg/ 24 h	
Mayor de 12 años	200 mg 2 veces al día (400 mg/ día)	200 mg 2 veces al día (400 mg/ día)	1 cucharada de té 4 veces al día (400 mg/ día)	Agregar hasta 200 mg/ día a intervalos semanales, 3 veces al día o 4 veces al día	1000 mg/ 24 h (12-15 años) 1200 mg/ 24 h (>15 años) 1600 mg/ 24 hs (adultos, en instancias poco frecuentes)	
Neuralgia del Trigémino	100 mg 2 veces al día (200 mg/ día)	100 mg 2 veces al día (200 mg/ día)	½ cucharada de té 4 veces al día (200 mg/ día)	Agregar hasta 200 mg/ día en incrementos de 100 mg cada 12 hs	1200 mg/ 24 h	

* Comprimidos = Comprimidos convencionales
[†] LC = Tegretol® LC comprimidos de liberación controlada

Novartis Argentina S.A.
 Farm: Sergio Imirtzian
 Dir. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico: M.N. 11521
 Acondorada:



IF-2018-45507921-APN-DENOMINACIÓN

CONTRAINDICACIONES

Tegretol® no se debe utilizar en pacientes con un antecedente de depresión previa de médula ósea, hipersensibilidad al fármaco, o sensibilidad conocida para cualquiera de los compuestos del triglicérido, tales como amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina, etc. Asimismo, en el enfoque teórico su uso con los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) no está recomendado. Antes de la administración de Tegretol®, los inhibidores de la MAO se deben discontinuar durante 14 días como mínimo, o un tiempo mayor si la situación clínica lo permite.

La coadministración de la carbamazepina y nefazodona puede dar por resultado concentraciones plasmáticas insuficientes de nefazodona y su metabolito activo para alcanzar un efecto terapéutico. La coadministración de carbamazepina con nefazodona está contraindicada.

ADVERTENCIAS

Reacciones Febriles Serias

Se han informado reacciones dermatológicas serias y a veces fatales, incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) con el tratamiento de Tegretol®. El riesgo de estos eventos se estima en aproximadamente 1 a 6 por 10.000 usuarios nuevos en países con poblaciones principalmente caucásicas. Sin embargo, el riesgo en algunos países asiáticos se estima en aproximadamente 10 veces más elevado. Tegretol® debe ser discontinuado ante el primer signo de erupción, a menos que la erupción no esté claramente relacionada al fármaco. Si los signos o síntomas sugieren SJS/TEN, el uso de este fármaco no se debe reiniciar y se debe considerar una terapia alternativa.

SJS / TEN y Alelo HLA-B*1502

Se han registrado estudios retrospectivos de casos controles que en pacientes con ascendencia china tienen una gran relación entre el riesgo de desarrollar SJS/TEN con el tratamiento con carbamazepina y la presencia de una variante heredada del gen HLA-B, HLA-B*1502. La aparición de tasas más altas de estas reacciones en países con frecuencias más alta de este alelo sugiere que el riesgo pueda aumentarse en individuos con alelo positivo de cualquier grupo étnico.

Entre las poblaciones asiáticas, existe una variación notable en la prevalencia de HLA-B*1502. Más del 15% de la población es reportada positiva en Hong Kong, Tailandia, Malasia y partes de Filipinas, en comparación con el 10% en Taiwán y el 4% en el Norte de China. Los asiáticos del sur, incluyendo a indios, parecen tener una prevalencia intermedia de HLA-B*1502, promediando del 2% al 4%, pero más alta en algunos grupos. HLA-B*1502 se presenta en menos del 1% de la población en Japón y Corea.

HLA-B*1502 está ausente mayormente en individuos que no son de origen asiático (por ejemplo, caucásicos, afroamericanos, hispanos y americanos nativos).

Antes del inicio del tratamiento con Tegretol®, se deben realizar pruebas para detectar HLA-B*1502 en pacientes con ascendencia en poblaciones en las que HLA-B*1502 puede estar presente. Al decidir qué pacientes evaluar, las tasas proporcionadas anteriormente para establecer la prevalencia de HLA-B*1502 puede ofrecer una guía aproximada, teniendo en mente las limitaciones de estas cifras debido a la amplia variabilidad en las tasas aún dentro de los grupos étnicos, la dificultad en determinar la ascendencia étnica y la probabilidad de ascendencia mixta. Tegretol® no se debe utilizar en pacientes con HLA-B*1502 positivo a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Se piensa que los pacientes evaluados que son negativos para el alelo tienen un riesgo bajo de padecer SJS/TEN (ver el RECUADRO DE ADVERTENCIA y PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio).

Más del 90% de los pacientes tratados con Tegretol® que experimentarán SJS/TEN tienen esta reacción dentro de los primeros pocos meses de tratamiento. Esta información debe ser tenida en consideración al determinar la necesidad para la evaluación de pacientes genéticamente en riesgo actualmente en tratamiento con Tegretol®.

No se ha hallado el alelo HLA-B*1502 para predecir el riesgo de reacciones cutáneas adversas menos severas a partir de Tegretol® tales como erupción maculopapular (MPE) o para predecir la Reacción por Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

La evidencia limitada sugiere que HLA-B*1502 puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de SJS/TEN en pacientes de ascendencia china que toman otros fármacos antiepilépticos asociados con SJS/TEN que incluyen fenitoina.

Se debe considerar evitar el uso de otros fármacos asociados con SJS/TEN en pacientes con HLA-B*1502 positivo, cuando los tratamientos alternativos son igualmente aceptables de otra manera.

Reacciones de Hipersensibilidad y Alelo HLA-A*3101

Los estudios retrospectivos de casos controles en pacientes con ascendencia europea, coreana y japonesa han hallado una relación moderada entre el riesgo de desarrollo de reacciones de hipersensibilidad y la presencia de HLA-A*3101, una variante alélica heredada del gen HLA-A, en pacientes que utilizan carbamazepina. Estas reacciones de hipersensibilidad incluyen SJS/TEN, erupciones maculopapulares, y Reacción por Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (ver DRESS/Hipersensibilidad multiorgánica más abajo).

Se espera que HLA-A*3101 sea portado por más del 15% de los pacientes con ascendencia japonesa, nativa americana, india del sur (por ejemplo, Tamil Nadu – Tierra de los Tamiles) y algunos con ascendencia arábiga; hasta aproximadamente el 10% en pacientes con ascendencia china del Este (Han Chinese), coreana, europea, latinoamericana y otras indias; y hasta el 5% en pacientes afroamericanos y pacientes con ascendencia tailandesa, taiwanesa y china (Hong Kong).

Se deben sopesar los riesgos y beneficios del tratamiento con Tegretol® antes de considerar Tegretol® en pacientes con HLA-A*3101 positivo.

La aplicación del genotipo HLA como herramienta de evaluación tiene limitaciones importantes y nunca debe ser un sustituto de la vigilancia clínica apropiada y el manejo del paciente. Muchos pacientes HLA-B*1502 y HLA-A*3101 positivos tratados con Tegretol® no desarrollarán SJS/TEN u otras reacciones de hipersensibilidad, y estas reacciones aún pueden ocurrir de manera infrecuente en pacientes con HLA-B*1502 y HLA-A*3101 negativos de cualquier grupo étnico. No se ha estudiado el rol de otros posibles factores en el desarrollo de SJS/TEN, y la morbilidad derivada de SJS/TEN y otras reacciones de hipersensibilidad, tales como dosis con fármaco antiepiléptico (AED), cumplimiento, medicaciones concomitantes, comorbilidades y el nivel de monitoreo dermatológico.

Anemia Aplásica y Agranulocitosis

Se han informado anemia aplásica y agranulocitosis en relación al uso de Tegretol® (ver el RECUADRO DE ADVERTENCIA). Los pacientes con antecedentes de reacción adversa hematológica a cualquier fármaco, particularmente pueden estar en riesgo de depresión de médula ósea.

Reacción por Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) / Hipersensibilidad Multiorgánica

Se produjo reacción por Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), también conocida como hipersensibilidad multiorgánica con Tegretol®. Algunos de estos eventos han sido fatales o



pusieron en riesgo la vida. DRESS normalmente, aunque no exclusivamente, presenta fiebre, erupción, linfadenopatía y/o tumefacción facial, en relación con otro sistema de órgano, tal como hepatitis, nefritis, anormalidades hematológicas, miocarditis, o miositis algunas veces similar a una infección viral aguda. La eosinofilia a menudo está presente. Este trastorno es variable en su expresión, y otros sistemas de órganos no observados aquí pueden estar involucrados. Es importante notar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad (por ejemplo, fiebre, linfadenopatía), aunque la erupción no sea evidente. Si dichos signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado de inmediato. Tegretol® se debe discontinuar si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina en pacientes que previamente experimentaron esta reacción a anticonvulsivantes que incluyen fenitoina, primidona y fenobarbital. Si dicho antecedente está presente, se debe considerar con cuidado los beneficios y riesgos y, si se inicia la carbamazepina, los signos y síntomas de hipersensibilidad se deben monitorear con cautela.

Se debe informar a los pacientes que un tercio de los pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina también experimentaron reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina (Trileptal®).

Anafilaxia y angioedema

Se han informado raros casos de anafilaxia y angioedema que afectaron la laringe, la glotis, los labios y los párpados en pacientes luego de tomar la primera dosis o dosis subsiguientes de Tegretol®. El angioedema asociado con el edema laríngeo puede ser mortal. Si un paciente desarrolla cualquiera de estas reacciones con Tegretol®, el fármaco se deberá discontinuar y se debe comenzar con un tratamiento alternativo. Estos pacientes no deben ser tratados nuevamente con el fármaco.

Conducta Suicida e Ideación Suicida

Los fármacos antiepilépticos (AEDs), incluido Tegretol®, aumentan el riesgo de pensamientos suicidas o conductas en pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con cualquier AED para cualquier indicación se deben monitorear la aparición o empeoramiento de la depresión, pensamientos o conductas suicidas, y/o cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia complementaria) de 11 AEDs diferentes mostraron que los pacientes aleatorizados a uno de los AEDs tuvieron aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo ajustado 1,8, CI del 95%:1,2, 2,7) de pensamiento suicida o comportamiento comparado con pacientes aleatorizados al grupo placebo. En estos ensayos, que tienen una duración media de tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de comportamiento o ideación suicida entre los 27.863 pacientes tratados con AED fue del 0,43% comparados con 0,24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de pensamiento o conducta suicida por cada 530 pacientes tratados. Se registraron cuatro suicidios en pacientes tratados con el fármaco en los ensayos y ninguno tratado con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del fármaco en el suicidio.

El mayor riesgo de pensamientos o conducta suicida con AEDs se observó en la primera semana

después de comenzar el tratamiento con el fármaco con AEDs y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendió más allá de las 24 semanas, el riesgo de pensamientos o conducta suicida más allá de las 24 semanas no se pudo evaluar.

El riesgo de pensamientos o conducta suicida generalmente fue coherente entre los fármacos en los datos analizados. El hallazgo de mayor riesgo con AEDs de diferentes mecanismos de acción y entre un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los AEDs utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La Tabla 1 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los AEDs evaluados.

Tabla 1 Riesgo por Indicación para Fármacos Antiepilepticos en el Análisis Agrupado.

Indicación	Pacientes en el grupo de tratamiento con placebo con eventos por 1.000 pacientes	Pacientes en el grupo de tratamiento con el fármaco con eventos por 1.000 pacientes	Riesgo Relativo: Incidencia de Eventos en Pacientes con el fármaco/Incidencia en pacientes con placebo	Diferencia del Riesgo: Pacientes adicionales con el fármaco con eventos por 1.000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Trastornos psiquiátricos	5,7	8,5	1,5	2,9
Otros	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de pensamientos o comportamiento suicida fue más elevado en ensayos clínicos de epilepsia que en ensayos clínicos de afecciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absolutos fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricos.

Cualquier persona que considere prescribir Tegretol[®] o cualquier otro AED debe equilibrar el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescribe AEDs están en sí mismas asociadas con la morbilidad y mortalidad y en mayor riesgo de pensamientos y comportamiento suicida.

Si los pensamientos o el comportamiento suicida surgen durante el tratamiento, la persona que prescribe necesita considerar si la aparición de estos síntomas en algún paciente puede estar relacionada a la enfermedad que está siendo tratada.

General

Tegretol[®] ha demostrado actividad anticolinérgica leve que puede estar relacionada con el aumento de la presión intraocular; por lo tanto, los pacientes con aumento en la presión intraocular deben ser observados atentamente durante la terapia.

Debido a la relación del fármaco con otros compuestos tricíclicos, la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en personas mayores, de confusión o perturbación se deben tener en cuenta.

ORIGINAL



Se debe evitar el uso de Tegretol® en pacientes con un antecedente de porfiria hepática (por ejemplo, porfiria intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía). Se han informado ataques agudos en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con Tegretol®. La administración de carbamazepina también ha demostrado aumentar los precursores de porfirina en roedores, un supuesto mecanismo para la inducción de ataques agudos de porfiria.

Como con los fármacos antiepilépticos, Tegretol® debe ser retirado de manera gradual para minimizar el potencial de aumento en la frecuencia de convulsiones.

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con Tegretol®. En muchos casos, la hiponatremia parece ser causada por el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH). El riesgo de desarrollo de SIADH con el tratamiento con Tegretol® parece ser relativo a la dosis. Los pacientes mayores y los pacientes tratados con diuréticos se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen dolor de cabeza, frecuencia de convulsiones nuevas o en aumento, dificultad en la concentración, deterioro de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad, que pueden llevar a caídas. Considerar la discontinuación de Tegretol® en pacientes con síntomas de hiponatremia.

Uso en el Embarazo

La carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administró a una mujer embarazada.

Los datos epidemiológicos sugieren que podría existir una relación entre el uso de carbamazepina durante el embarazo y las malformaciones congénitas, incluida la espina bífida. También se registraron informes que relacionan a la carbamazepina con trastornos en el desarrollo y anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, y anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo). Se han informado retrasos en el desarrollo en base a las evaluaciones neuroconductuales. Cuando se trata o se aconseja a una mujer con potencial reproductivo, el médico que prescribe deseará sopesar los beneficios del tratamiento versus los riesgos. Si este fármaco se utiliza durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este fármaco, la paciente deberá ser informada del potencial riesgo para el feto.

Las revisiones del caso retrospectivo sugieren que, comparado con la monoterapia, podría haber una prevalencia más elevada de efectos teratogénicos asociados con el uso de anticonvulsivantes en la terapia de combinación. Por lo tanto, si se continúa con la terapia, la monoterapia puede ser preferible para las mujeres embarazadas.

En humanos, el paso a través de la placenta de carbamazepina es rápido (30 a 60 minutos) y el fármaco se acumula en los tejidos fetales, con niveles más altos hallados en hígado y riñón que en el cerebro y pulmón.

La carbamazepina ha demostrado tener efectos adversos en los estudios de reproducción en ratas cuando se administra de manera oral en dosis de 10 a 25 veces la máxima dosis diaria humana (MHDD) de 1200 mg sobre una base de mg/kg o de 1,5 a 4 veces la MHDD sobre una base de mg/m². En estudios teratológicos en rata, 2 de 135 crías mostraron costillas torcidas a 250 mg/kg y 4 de 119 crías a 650 mg/kg mostraron otras anormalidades (paladar hendido, 1; pie equinvaro, 1; anoftalmos, 2). En los estudios de reproducción en ratas, el amamantamiento de las crías demostró una falta de aumento de peso y un aspecto externo descuidado a un nivel de dosis materna de 200 mg/kg.

Los fármacos antiepilépticos no deben discontinuarse de manera abrupta en pacientes en los que el fármaco se administró para prevenir convulsiones mayores debido a la gran posibilidad de estado epiléptico precipitante con hipoxia concomitante y riesgo de vida. En casos individuales donde la

IF-2018-43507921-APN-DERM#ANMAT

Farm. Sergio Imitzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirecto Técnico, M.N. 11521
Apodado

ORIGINAL



severidad y frecuencia del trastorno convulsivo son tales que la eliminación de la medicación no plantea un riesgo serio para el paciente, la discontinuación del fármaco se puede considerar con anterioridad y durante el embarazo, aunque no puede decirse con seguridad que aún convulsiones menores no plantean algún riesgo para el desarrollo embrionario o fetal.

Las pruebas para detectar los defectos utilizando procedimientos actualmente aceptados se deben considerar una parte del cuidado de rutina prenatal en mujeres con potencial reproductivo que reciben carbamazepina.

Se registraron unos pocos casos de convulsiones neonatales y/o depresión respiratoria asociada con el uso de Tegretol® por parte de la madre y con el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. Unos pocos casos de vómitos, diarrea, y/o disminución de la alimentación neonatales también se han informado en relación al uso de Tegretol® materno. Estos síntomas pueden representar un síndrome de abstinencia neonatal.

PRECAUCIONES

General

Antes de iniciar el tratamiento, se debe confeccionar una historia clínica y un examen físico.

Tegretol® se debe utilizar con precaución en pacientes con trastorno convulsivo mixto, que incluye ausencia atípica de convulsiones, dado que en estos pacientes Tegretol® se ha asociado con el aumento en la frecuencia de convulsiones generalizadas (ver INDICACIONES).


El tratamiento se debe prescribir sólo después de la evaluación crítica del riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de trastornos de conducción cardíaca, que incluye bloqueo AV cardíaco de segundo y tercer grado; daño cardíaco, hepático o renal; reacción hematológica o de hipersensibilidad adversa a otros fármacos, que incluye reacciones a otros anticonvulsivantes; o interrupción del curso de la terapia con Tegretol®.

Se ha informado bloqueo AV cardíaco, que incluye bloqueo de segundo y tercer grado luego del tratamiento con Tegretol®. Esto por lo general ocurrió, pero no exclusivamente, en pacientes con anomalías EKG subyacentes o factores de riesgos de trastorno de conducción.

Se han informado efectos hepáticos, que varían de elevaciones leves de las enzimas hepáticas a casos poco frecuentes de insuficiencia hepática (ver REACCIONES ADVERSAS y PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio). En algunos casos, los efectos hepáticos pueden progresar a pesar de la discontinuación del fármaco. Además, se han informado casos poco frecuentes de síndrome de vías biliares que desaparecen. Este síndrome consiste en un proceso colestático con un curso clínico variable que varía de fulminante a indolente, involucrando la destrucción y desaparición de conductos biliares intrahepáticos. Algunos casos, pero no todos, están relacionados con características que se superponen con otros síndromes inmunoalérgicos tales como hipersensibilidad multiorgánica (síndrome DRESS) y reacciones dermatológicas serias. Como ejemplo, se ha informado síndrome de vías biliares que desaparecen relacionados con síndrome de Stevens Johnson y en otro caso una asociada con fiebre y eosinofilia.

Ya que una dosis administrada como suspensión de Tegretol® producirá niveles máximos más altos que la misma dosis administrada en comprimido, se recomienda que los pacientes que reciben la suspensión comiencen con dosis más bajas y aumenten lentamente para evitar los efectos secundarios (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

La suspensión de Tegretol® contiene sorbitol y, por lo tanto, no se debe administrar a pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes.


Argentina S.A.
IE-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT
Ministerio de Salud y Consumo
Subdirectora Técnica - M.N. 11621
Apostada
página 13 de 22

Información para pacientes

Se debe informar a los pacientes sobre la disponibilidad de una Guía de Medicamentos y se los debe instruir para que lean la Guía de Medicamentos antes de tomar Tegretol®.

Los pacientes deben ser conscientes de los signos y síntomas tóxicos tempranos de un potencial problema hematológico, así como reacciones dermatológicas, de hipersensibilidad o hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, pero sin carácter limitativo, fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica, y en el caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómitos, o ictericia. Se debe advertir al paciente que, debido a que estos signos o síntomas pueden ser una señal de reacción seria, ellos pueden informar cualquier aparición de manera inmediata a un médico. Además, se debe advertir al paciente que estos signos o síntomas deben ser informados aún si son leves o cuando ocurren después del uso extendido.

Se debe advertir a los pacientes que se han informado reacciones cutáneas serias en asociación con Tegretol®. En el caso de que ocurra una reacción cutánea mientras se toma Tegretol, los pacientes deben consultar a su médico de manera inmediata (ver ADVERTENCIAS).

Se debe advertir a los pacientes que las reacciones anafilácticas y angioedema pueden ocurrir durante el tratamiento con Tegretol® (ver ADVERTENCIAS). Advertir a los pacientes para que informen de inmediato los signos y síntomas que sugieren angioedema (hinchazón de cara, ojos, labios o lengua, o dificultad para tragar o respirar) y dejar de tomar el fármaco hasta que hayan consultado con su profesional médico.

Se debe aconsejar a los pacientes, sus cuidadores y las familias que los AEDs, incluido Tegretol®, pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida y deben ser asesorados sobre la necesidad de estar alertas en caso de que aparezcan o empeoren los signos o síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o comportamiento, o la aparición de pensamientos, comportamientos suicidas, o pensamientos sobre autolesión. Los comportamientos de preocupación se deben informar de manera inmediata a los proveedores del cuidado de la salud.

Tegretol® puede interactuar con algunos fármacos. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que informen a sus médicos sobre el uso de otros medicamentos con o sin prescripción médica o productos herbáceos.

Se debe tener precaución si se toma alcohol en combinación con el tratamiento de Tegretol®, debido a un posible efecto sedante aditivo.

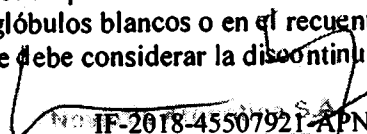
Dado que pueden ocurrir mareos y somnolencia, los pacientes deben ser cautelosos sobre los riesgos de operar maquinarias o automóviles o asumir otras tareas potencialmente peligrosas.

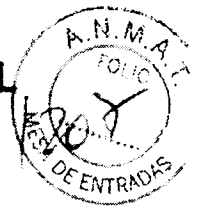
Se debe alentar a los pacientes a que se enrolen en el Registro de Embarazos NAAED si quedan embarazadas. Este registro recolecta información sobre la seguridad de fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Para enrolarse, los pacientes pueden llamar al número gratis 1-888-233-2334 (ver ADVERTENCIAS, subsección Uso en el Embarazo).

Pruebas de laboratorio

Para pacientes genéticamente en riesgo (ver ADVERTENCIAS), se recomienda 'tipificación de alta resolución del HLA-B*1502'. La prueba es positiva si se detectan 1 o 2 alelos HLA-B*1502 y negativa si no se detecta ningún alelo HLA-B*1502.

El recuento de sangre completo previo al tratamiento, incluyendo plaquetas y posiblemente reticulocitos y ferremia se debe obtener como valor basal. Si un paciente en el curso del tratamiento exhibe valores bajos o una disminución en el recuento de glóbulos blancos o en el recuento de plaquetas, el paciente se deberá monitorear atentamente. Se debe considerar la discontinuación del


No. IP-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT
Firma: Sergio Martínez
Dir. de Asesoría Regulatoria
Credencial: M.N. 11523
Asesorado
página 14 de 22



fármaco si desarrolla cualquier evidencia de depresión de la médula ósea.

Se deben realizar evaluaciones basales y periódicas de la función hepática, en particular en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática, durante el tratamiento con este fármaco dado que puede ocurrir daño hepático (ver PRECAUCIONES, General y REACCIONES ADVERSAS). Se debe discontinuar la carbamazepina, en base al criterio clínico, si lo indica nueva evidencia clínica o de laboratorio de aparición o empeoramiento de la disfunción hepática o daño hepático, o en el caso de enfermedad hepática activa.

Los exámenes oculares basales y periódicos, incluyendo lámpara de hendidura, fundoscopia, y tonometría, son recomendados dado que muchas fenotiazinas y fármacos relacionados han demostrado causar daño ocular.

Los análisis de orina completos y las determinaciones de BUN (nitrógeno ureico en sangre) basales y periódicos son recomendados para los pacientes tratados con este agente debido a la disfunción renal observada.

El monitoreo de los niveles de sangre (ver FARMACOLOGÍA CLÍNICA) ha aumentado la eficacia y la seguridad de los anticonvulsivantes. Este monitoreo particularmente puede ser útil en casos de aumento notable en la frecuencia de la convulsión y para la verificación del cumplimiento. Además, la medición de niveles séricos del fármaco puede ayudar en determinar la causa de toxicidad cuando se está utilizando más de una medicación.

Se han informado que las pruebas de la función de la tiroides muestra una disminución en los valores con Tegretol® administrado solo.

Se ha informado interferencia con algunas pruebas de embarazo.

Interacciones Farmacológicas

Se registra un informe de un paciente que pasó a un precipitado gomoso de color naranja en sus heces el día después de ingerir la suspensión de Tegretol® inmediatamente después de la solución de clorpromazina. La prueba subsiguiente ha demostrado que la mezcla de la suspensión de Tegretol® y la solución clorpromazina (tanto genérica como de marca) así como la suspensión de Tegretol® y el tioridazina líquido, resultó en la aparición de este precipitado. Debido a que no se conoce el grado en que esto ocurre con otros medicamentos líquidos, la suspensión de Tegretol® no se debe administrar de manera simultánea con otros agentes o diluyentes medicinales líquidos (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - ADMINISTRACIÓN).

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas tuvieron lugar con las medicaciones concomitantes e incluyeron (entre otros) lo siguiente:

Agentes que pueden Afectar los Niveles Plasmáticos de Tegretol®

Cuando se administra carbamazepina con fármacos que pueden aumentar o disminuir los niveles de carbamazepina, se indica el monitoreo de carbamazepina atentamente y se puede requerir el ajuste de dosis.

Agentes que pueden Aumentar los Niveles de Carbamazepina

Los inhibidores CYP3A4 inhiben el metabolismo de Tegretol® y pueden de esta manera aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Los fármacos que han mostrado, o que se espera que muestren, aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina incluyen aprepitant, cimetidina, ciprofloxacina, danazol, diltiazem, macrólidos, eritromicina, troleandomicina, claritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, trazodona, olanzapina, loratadina, terfenadina, omeprazol, oxibutinina, dantroleno, isoniazida, niacinamida, nicotinamida, ibuprofeno, propoxifeno, azoles (por ejemplo, ketaconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol), acetazolamida, verapamilo, ticlopidina, jugo de



aranja e inhibidores de la proteasa.

Se ha identificado el epóxido hidrolasa microsómica humana como la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol del 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración concomitante de los inhibidores de la epóxido microsómica humana puede resultar en un aumento en las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina. En consecuencia, se debe ajustar la administración de Tegretol® y/o monitorear los niveles plasmáticos cuando se utiliza concomitantemente con loxapina, quetiapina o ácido valproico.

Agentes que pueden Disminuir los Niveles de Carbamazepina

Los inductores de CYP3A4 puede aumentar la tasa de metabolismo de Tegretol®. Los fármacos que han mostrado, o que se esperaría que muestren, disminuir los niveles de carbamazepina en plasma incluyen cisplatino, doxorubicina HCl, felbamato, fosfenitoina, rifampicina, fenobarbital, fenitoina, primidona, metsuximida, teofilina, aminofilina.

Efecto de Tegretol® en Niveles Plasmáticos de Agentes Concomitantes

Disminución de Niveles de Medicaciones Concomitantes

Tegretol® es un potente inductor de 3A4 hepático y también es conocido por ser un inductor de CYP1A2, 2B6, 2C9/19 y por lo tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de comedificaciones principalmente metabolizados por CYP 1A2, 2B6, 2C9/19 y 3A4, mediante inducción de su propio metabolismo. Cuando se utiliza concomitantemente con Tegretol®, puede ser necesario el monitoreo de concentraciones o del ajuste de la dosis de estos agentes:

- Cuando carbamazepina se agrega a aripiprazol, la dosis de aripiprazol se debe duplicar. Los aumentos adicionales de dosis se deben basar en la evaluación clínica. Si carbamazepina es luego retirada, la dosis de aripiprazol se debe reducir.
- Cuando se utiliza carbamazepina con tacrolimus, se recomiendan el monitoreo de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y los ajustes de dosis apropiados.
- El uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4 tales como carbamazepina se deben evitar con temsirolimus. Si se debe coadministrar a los pacientes carbamazepina con temsirolimus, se debe considerar un ajuste de la dosis de temsirolimus.
- El uso de carbamazepina con lapatinib generalmente se debe evitar. Si se comienza a utilizar carbamazepina en un paciente que ya toma lapatinib, se debe aumentar la dosis gradualmente. Si carbamazepina es luego discontinuada, la dosis de lapatinib se debe reducir.
- El uso concomitante de carbamazepina con nefazodona da por resultado concentraciones plasmáticas de nefazodona y su metabolito activo insuficientes para alcanzar un efecto terapéutico. La coadministración de carbamazepina con nefazodona está contraindicada (ver CONTRAINDICACIONES).
- Monitorear las concentraciones de valproato cuando se introduce o retira Tegretol® en pacientes que utilizan ácido valproico.

Además, Tegretol® causa, o se esperaría que cause, una disminución de los niveles de los siguientes fármacos, para los que puede ser necesario monitorear las concentraciones o ajustar la dosis: acetaminofeno, albendazol, alprazolam, aprepitant, buprenorfina, bupropión, citalopram, clonazepam, clozapina, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona), ciclosporina, dicumarol, bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridinas (por ejemplo, felodipina), doxiciclina, eslicarbazepina, etosuximida, everolimus, haloperidol, imatinib, itraconazol, lamotrigina, levotiroxina, metadona, metsuximida, mianserina, midazolam, olanzapina, oral y otros

anticonceptivos hormonales, oxcarbazepina, paliperidona, fensuximida, fenitoína, praziquantel, inhibidores de proteasa, risperidona, sertralina, sirolimus, tadalafil, teofilina, tiagabina, topiramato, tramadol, trazodona, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), valproato, warfarina, ziprasidona, zonisamida.

Otras interacciones medicamentosas

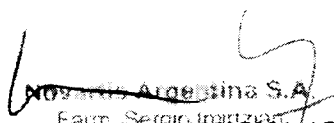
- La ciclofosfamida es un profármaco inactivo y es convertido a su metabolito activo en parte por CYP3A. La tasa de metabolismo y la actividad leucopénica de ciclofosfamida aumentan supuestamente por la coadministración crónica de inductores de CYP3A4. Existe un potencial aumento de toxicidad de ciclofosfamida cuando se coadministra con carbamazepina.
- La administración concomitante de carbamazepina y litio puede aumentar el riesgo de efectos secundarios neurotóxicos.
- Se informó que el uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por isoniazida.
- Se han informado alteraciones de la función de la tiroides en la terapia de combinación con otros medicamentos convulsivantes.
- El uso concomitante de Tegretol[®] con productos anticonceptivos hormonales (por ejemplo, orales, e implantes anticonceptivos subdérmicos levonorgestrel) puede hacer que los anticonceptivos sean menos efectivos porque las concentraciones plasmáticas de las hormonas pueden disminuir. Se han informado sangrado intercurrente y embarazos no intencionales. Se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo.
- Se ha observado resistencia a la acción de bloqueo neuromuscular de los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio en pacientes tratados crónicamente con carbamazepina. Se desconoce si la carbamazepina tiene o no el mismo efecto sobre otros agentes no despolarizantes. Los pacientes deben ser monitoreada atentamente con respecto a una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular que lo esperado, y los requerimientos de la tasa de infusión pueden ser más altos.
- El uso concomitante de carbamazepina con rivaroxabam, apixaban, dabigatran y edoxaban (anticoagulantes orales de acción directa) se espera que resulte en disminuciones de las concentraciones plasmáticas de estos anticoagulantes que pueden ser insuficientes para lograr efecto terapéutico deseado. En general, debe evitarse la administración concomitante de carbamazepina con rivaroxaban, apixaban, dabigatran, y edoxaban.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

La carbamazepina, cuando se administra en ratas Sprague Dawley durante dos años en la dieta a dosis de 25, 75, y 250 mg/ kg/ día, resultó en un aumento relacionado con la dosis en la incidencia de tumores hepatocelulares en hembras y de adenomas celulares intersticiales benignos en los testículos de los machos.

Por lo tanto, se debe considerar la carbamazepina como carcinogénica en ratas Sprague Dawley. Los estudios de mutagenicidad en bacterias y mamíferos con carbamazepina produjeron resultados negativos. La significancia de estos hallazgos relativos para el uso de carbamazepina en humanos se desconoce actualmente.

Uso en el Embarazo


Novartis Argentina S.A.
Farm. Serv. Inyectivos
Dir. de Serv. Regulados
Codirector Técnico M.N. 11521
Apoderado

(ver ADVERTENCIAS).

Trabajo de Parto y Alumbramiento

Se desconoce el efecto de Tegretol® en el parto y el alumbramiento en humanos.

Madres en período de Lactancia

Tegretol® y su metabolito epóxido se transfieren a la leche materna. La proporción de la concentración en la leche materna con respecto a la del plasma materno es de aproximadamente 0,4 para Tegretol® y aproximadamente 0,5 para el epóxido. Las dosis estimadas administradas al recién nacido durante la lactancia varían de 2 a 5 mg diarias para Tegretol® y 1 a 2 mg diaria para epóxido.

Debido al potencial de carbamazepina para producir reacciones adversas serias en lactantes, se debe tomar una decisión respecto si discontinuar el amamantamiento o discontinuar el medicamento teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso en pediatría

La evidencia sustancial de la efectividad de Tegretol® para el uso en el manejo de niños con epilepsia (ver INDICACIONES para tipos de convulsiones específicos) se deriva de investigaciones clínicas realizadas en adultos y provenientes de estudios en sistemas in vitro que avalan la conclusión que (1) los mecanismo patogénicos que subyacen la propagación de la convulsión son esencialmente idénticas en adultos y niños, y (2) el mecanismo de acción de carbamazepina en convulsiones tratadas es esencialmente idéntico en adultos y niños.

Tomada como un todo, esta información avala una conclusión que el rango terapéutico generalmente aceptado de la carbamazepina total en plasma (es decir, 4 a 12 mcg/ ml) es el mismo en niños y adultos.

La evidencia reunida fue principalmente obtenida del uso de carbamazepina a corto plazo. La seguridad de carbamazepina en niños se ha estudiado sistemáticamente hasta los 6 meses. No se dispone de datos a largo plazo provenientes de ensayos clínicos.

Uso Geriátrico

No se han llevado a cabo estudios sistemáticos en pacientes geriátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Si las reacciones adversas son de tal severidad que se debe discontinuar el fármaco, el médico debe ser consciente de que la discontinuación abrupta de cualquier fármaco anticonvulsivante en un paciente que responde a la epilepsia puede conducir a convulsiones o aún a estado epiléptico con sus riesgos de vida.

Las reacciones adversas más severas se han observado en el sistema hematopoyético y en la piel (ver RECUADRO DE ADVERTENCIA), el hígado y el sistema cardiovascular.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente, en particular durante las fases iniciales del tratamiento, son mareos, somnolencia, inestabilidad, náuseas y vómitos. Para minimizar la posibilidad de tales reacciones, se debe iniciar el tratamiento a la dosis más baja recomendada.

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales:

Sistema Hematopoyético: Anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia, depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, eosinofilia, porfiria intermitente aguda, porfiria de la variegada, porfiria cutánea tarda.

Piel: La necrosis epidérmica tóxica (TEN) y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP), erupciones cutáneas pruriginosas y eritematosas,

urticaria, reacciones de fotosensibilidad, alteraciones en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y nudoso, púrpura, exacerbación del lupus eritematoso diseminado, alopecia, diaforesis, onicomadesis e hirsutismo. En algunos casos, puede ser necesaria la discontinuación del tratamiento.

Sistema Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, edema, exacerbación de la hipertensión, hipotensión, síncope y colapso, agravación de la enfermedad coronaria, arritmias y bloqueo AV, tromboflebitis, tromboembolismo (por ejemplo, embolia pulmonar) y adenopatía o linfadenopatía.

Algunas de estas complicaciones cardiovasculares resultaron en fatalidades. Se ha asociado el infarto de miocardio con otros compuestos tricíclicos.

Hepática: Anormalidades en las pruebas de la función hepática, ictericia colestática y hepatocelular, hepatitis, casos muy poco frecuentes de insuficiencia hepática.

Pancreática: Pancreatitis.

Sistema Respiratorio: Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Sistema Genitourinario: Frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, oliguria con aumento de la presión arterial, azotemia, insuficiencia renal e impotencia. También se han informado albuminuria, glicosuria, BUN elevado, y depósitos microscópicos en orina. Se han registrado informes poco frecuentes de deterioro de la fertilidad en machos y/o espermatogénesis anormal.

La atrofia testicular tuvo lugar en ratas que recibieron Tegretol® de manera oral desde las 4 a 52 semanas a niveles de dosis de 50 a 400 mg/ kg/ día. Además, las ratas que recibieron Tegretol® en la dieta durante 2 años a niveles de dosis de 25, 75, y 250 mg/ kg/ día, tuvieron una incidencia de atrofia testicular y aspermatogénesis relacionadas con la dosis. En perros, se produce una decoloración amarillo pardusco, presumiblemente un metabolito, en la vejiga urinaria a niveles de dosis de 50 mg/ kg y superiores. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Sistema Nervioso: Mareos, somnolencia, alteraciones de la coordinación, confusión, dolor de cabeza, fatiga, visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopía transitoria, trastornos oculomotores, nistagmo, alteraciones del habla, movimientos involuntarios anormales, neuritis periférica y parestesias, depresión con agitación, locuacidad, tinitus, hiperacusia síndrome neuroléptico maligno.

Se han registrado informes de parálisis asociadas y otros síntomas de insuficiencia arterial cerebral, pero la relación exacta de estas reacciones al fármaco no se ha establecido.

Se han informado casos aislados de síndrome neuroléptico maligno tanto con o sin uso concomitante de fármacos neurotrópicos.

Sistema Digestivo: Náuseas, vómitos, distrés gástrico y dolor abdominal, diarrea, constipación, anorexia y sequedad de la boca y faringe, que incluye glositis y estomatitis.

Ojos: Se han informado opacidades puntiformes dispersas de las lentes corticales, aumento de la presión intraocular (ver ADVERTENCIAS, General) así como conjuntivitis. Aunque no se ha establecido una relación causal directa, muchas fenotiazinas y fármacos relacionados han demostrado causar cambios oculares.

Sistema Músculo Esquelético: Dolor en las articulaciones y músculos, y calambres en las piernas.

Metabolismo: Fiebre y escalofríos. Hiponatremia (ver ADVERTENCIAS, General). Se han informado disminución de los niveles de calcio en plasma. Se ha informado osteoporosis.

Se han informado casos aislados de un síndrome similar al lupus eritematoso. Se han registrado informes ocasionales de niveles elevados de colesterol, colesterol HDL y triglicéridos en pacientes que toman anticonvulsivantes.

Se ha informado un caso de meningitis aséptica, acompañado por mioclonía y eosinofilia periférica en un paciente que toma carbamazepina en combinación con otras medicaciones. Se retiró el medicamento del paciente exitosamente, y la meningitis reapareció ante la re-exposición con carbamazepina.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

Ninguna evidencia de potencial abuso se ha asociado con Tegretol[®], ni se registra evidencia de dependencia psicológica o física en humanos.

SOBREDOSIFICACIÓN

Toxicidad Aguda

Dosis letal más baja conocida: adultos, 3,2 g (una mujer de 24 años de edad falleció de un ataque cardíaco y un hombre de 24 años de edad falleció de neumonía y encefalopatía hipóxica); niños, 4 g (una niña de 14 años de edad falleció de un ataque cardíaco), 1,6 g (una niña de 3 años de edad falleció de neumonía por aspiración).

LD₅₀ oral en animales (mg/ kg): ratones, 1100 a 3750; ratas, 3850 a 4025; conejos, 1500 a 2680; conejillos de Indias, 920.

Signos y síntomas

Los primeros signos y síntomas aparecen después de las 1 a 3 horas. Los trastornos neuromusculares son los más prominentes. Los trastornos cardiovasculares por lo general son más leves, y las complicaciones cardíacas severas sólo ocurren cuando se han ingerido dosis muy altas (mayores a 60 g).

Respiración: Respiración irregular, depresión respiratoria.

Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipotensión o hipertensión. shock, trastornos en la conducción.

Sistema Nervioso y Muscular: Trastorno de la conciencia que varían en severidad a coma profundo. Convulsiones, en especial en niños pequeños. Agitación motora, contracciones musculares, temblores, movimientos atetoides, opistótonos, ataxia, somnolencia, mareos, midriasis, nistagmo, adiadococinesia, balismo, trastornos psicomotores, dismetría. Hiperreflexia inicial, seguida de hiporreflexia.

Tracto Gastrointestinal: Náuseas, vómitos.

Riñones y Vejiga: Anuria u oliguria, retención urinaria.

Hallazgos de Laboratorio: Casos aislados de sobredosis han incluido leucitosis, disminución en el recuento de leucocitos, glicosuria y acetonuria. El EEG puede mostrar disritmias.

Intoxicación Combinada: Cuando se toman alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos o hidantoininas al mismo tiempo, los signos y síntomas de intoxicación aguda con Tegretol[®] se pueden agravar o modificar.

Tratamiento

El pronóstico en casos de intoxicación severa es críticamente dependiente de la rápida eliminación del fármaco, que puede lograrse mediante la inducción del vómito, irrigación estomacal, y tomando



los pasos adecuados para disminuir la absorción. Si estas medidas no pueden implementarse sin riesgo en el momento, el paciente debe ser transferido de inmediato al hospital. mientras se asegura que los signos vitales están a resguardo. No existe un antídoto específico.

Eliminación del Fármaco: Inducción al vómito.

Lavado gástrico. Aun cuando han pasado más de 4 horas luego de la ingesta del fármaco, el estómago debe ser irrigado repetidas veces, en especial si el paciente también ha consumido alcohol.

Mediciones para Reducir la Absorción: Carbón activado, laxantes.

Mediciones para la Eliminación Acelerada: Diuresis forzada.

Se indica diálisis sólo en la intoxicación severa asociada con insuficiencia renal. Se indica la transfusión de reemplazo en intoxicación severa en niños pequeños.

Depresión Respiratoria: Mantener las vías respiratorias liberadas; si es necesario, recurrir a la intubación endotraqueal, respiración artificial, y administración de oxígeno.

Hipotensión, Shock: Mantener las piernas del paciente elevadas y administrar un expansor plasmático. Si la presión arterial no se eleva a pesar de las medidas adoptadas para aumentar el volumen plasmático, se debe considerar el uso de sustancias vasoactivas.

Convulsiones: Diazepam o barbitúricos.

Advertencia: El diazepam o los barbitúricos pueden agravar la depresión respiratoria (en especial en niños), hipotensión y coma. Sin embargo, no se deben utilizar barbitúricos si el paciente también ha tomado fármacos que inhiben la monoamino oxidasa ya sea en una sobredosificación o en un tratamiento reciente (dentro de 1 año).

Vigilancia: Se deben monitorear respiración, función cardíaca (monitoreo de ECG), presión arterial, temperatura corporal, reflejos pupilares, y función del riñón y la vejiga durante varios días.

Tratamiento de Anormalidades del Recuento de Glóbulos: Si se desarrolla evidencia de depresión de la médula ósea significativa, se sugieren las siguientes recomendaciones: (1) detener el fármaco, (2) realizar CBC, recuento de plaquetas, y recuento de reticulocitos diariamente, (3) realizar aspiración de médula ósea y biopsia por trépano de manera inmediata y repetir con suficiente frecuencia para monitorear la recuperación.

Estudios periódicos especiales pueden ser útiles, a saber: (1) anticuerpos de glóbulos blancos y plaquetas, (2) estudios ⁵⁹Fe-ferroquinéticos, (3) tipificación de células de sangre periféricas, (4) estudios citogenéticos de médula y sangre periférica, (5) estudios de cultivo de médula ósea para detectar las unidades formadoras de colonias, (6) electroforesis de hemoglobina A₂ y hemoglobina F, y (7) ácido fólico sérico y niveles B₁₂.

Una anemia aplásica completamente desarrollada requerirá un monitoreo y terapia apropiados e intensivos, para lo cual se debe buscar una consulta especializada.

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

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

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

Hoyan 2018-45507924-APN-DERM#ANMAT
Firm. Sergio Imirtzian
Dr. de Consulta Regulatorios
Colegiado Técnico, M.N. 11521
Acreditado

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Comprimidos: Conservar por debajo de 25°C.

Comprimidos LC: Conservar por debajo de 30°C. Proteger de la humedad.

Jarabe: Conservar por debajo de 25°C. Proteger de la luz.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

PRESENTACIONES

Tegretol[®] 200: Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

Tegretol[®] 400 LC: Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

Tegretol[®] Jarabe al 2%: Envases conteniendo 100 mL.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 23.735.

*Marca Registrada

Tegretol[®] 200

Elaborado en: Laboratorios Phoenix S.A.I.C y F., Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 – Villa de Mayo – Prov. De Buenos Aires, Argentina. Industria Argentina.

Tegretol[®] 400 LC

Elaborado en: Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata, Italia. Industria Italiana.

Tegretol[®] Jarabe

Elaborado en: Delpharm Huningue S.A.S – Huningue, Francia. Industria Francesa.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429 DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

CDS: 07-Sep-2011 + 21-Mar-2013 + 11-Jul-2017 + 01-Dic-2017 (alineado FDA)

Tracking number: 2011-PSB/GLC-0448-e + 2013-PSB/GLC-0609-s + 2017-PSB/GLC-0883-s + 2017-PSB/GLC-0902-s





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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-45507921-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Septiembre de 2018

Referencia: 17403-11-3 PROSPECTO TEGRETOL CERT 23735

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117504
Date: 2018.09.14 13:00:45 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117504
Date: 2018.09.14 13:00:49 -03'00'

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TEGRETOL® 200 Comprimidos
 TEGRETOL® 400 LC Comprimidos recubiertos de liberación controlada
 TEGRETOL® Jarabe

CARBAMAZEPINA
 VENTA BAJO RECETA

Lea atentamente este prospecto en su totalidad antes de empezar a utilizar el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No lo utilice para otras enfermedades ni se lo dé a otras personas. Podría perjudicarlos, aun cuando sus síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor dígaselo a su médico o farmacéutico.

FÓRMULA

Cada comprimido de Tegretol® 200 mg contiene:

Carbamazepina 200,00 mg
 Excipientes: almidón de maíz 51,50 mg, dióxido de silicio 17,00 mg, gelatina 4,00 mg, ácido esteárico 4,00 mg, estearato de magnesio 2,00 mg, glicerina 1,5 mg.

Cada comprimido recubierto de liberación controlada de Tegretol® 400 LC contiene:

Carbamazepina..... 400,0 mg
 Excipientes: Núcleo: celulosa microcristalina 60,00 mg, carboximetilcelulosa sódica 50,00 mg, dispersión de poliacrilato 30% 30,00 mg, dispersión acuosa de etilcelulosa 30% 20,00 mg, talco 20,00 mg, dióxido de silicio 7,00 mg, dióxido de silicio coloidal 7,00 mg, estearato de magnesio 3,00 mg, agua purificada c.s.p. Cubierta: hidroxipropilmetilcelulosa 8,815 mg, talco 8,375 mg, estearato de glicerilpolioxietilenglicol 0,440 mg, suspensión de colorante blanco 0,1779 mg, óxido de hierro rojo 0,177 mg, óxido de hierro amarillo 0,415 mg.

Cada 100 mL de Tegretol® jarabe contienen:

Carbamazepina 2,00 g
 Excipientes: celulosa microcristalina 1,00 g, aroma caramelo 0,005 g, metilparabeno 0,12 g, propilparabeno 0,03 g, estearato de polietilenglicol 400 0,10 g, propilenglicol 2,50 g, sacarina sódica 0,44 g, ácido sórbico 0,10 g, solución sorbitol 25,00 g, hidroxietilcelulosa 0,50 g, agua deionizada c.s.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
 FABIÁN SERGIO HERTZ
 Director Técnico M.N. 11521
 Apodado

¿Qué es Tegretol® y para qué se utiliza?

Tegretol® pertenece a un grupo de medicamentos denominados antiepilépticos (medicamentos para tratar las convulsiones). Debido a su modo de acción puede ser utilizado para otras enfermedades también.

Tegretol® se utiliza para tratar ciertos tipos de convulsiones (epilepsia parcial, tónico-clónico, mixtas). También se utiliza para tratar algunas enfermedades neurológicas ("neuralgia del trigémino", "neuralgia del glosofaríngeo"). No debe ser utilizado para los dolores comunes.

ANTES DE TOMAR TEGRETOL®

Avise a su médico si padece las siguientes condiciones:

- Tiene historial de depresión de la médula ósea
- Si es alérgico (hipersensible) a la Carbamazepina u otros componentes de Tegretol® listados al principio de este prospecto.
- Si toma nefazodona.
- Si padece una enfermedad grave del corazón.
- Si ha sufrido con anterioridad una enfermedad seria de la sangre.
- Si usted tiene una alteración en la producción de porfirina (también llamada porfiria hepática).
- Si es alérgico a medicamentos llamados antidepresivos tricíclicos.
- Si en los últimos 14 días ha tomado también fármacos antidepresivos llamados inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Tenga especial cuidado con Tegretol® (Advertencias y Precauciones)

Informe a su médico antes de tomar Tegretol®:

- Si padece alguna enfermedad de la sangre (inclusive las debidas a otros fármacos);
- Si alguna vez ha tenido una sensibilidad inusual (sarpullido u otros signos de alergia) a la oxcarbacepina o a cualquier otro medicamento.
- Si sufre o ha sufrido con anterioridad afecciones del corazón, hígado, riñón o si no puede retener la orina.
- Si tiene presión intraocular elevada (glaucoma);
- Si sufre de un trastorno psiquiátrico llamado *psicosis*,
- Si es mujer y está tomando anticonceptivos hormonales.

Avise al médico de inmediato si pierde sangre por la vagina de forma anormal, incluso si las pérdidas son minúsculas, mientras se encuentra tomando Tegretol®.

Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Tegretol® durante el embarazo

Si usted se encuentra incluido en cualquiera de estos casos detallados a continuación, avise al médico inmediatamente.

- Si padece una reacción alérgica, por ejemplo, fiebre con nódulos linfáticos hinchados, sarpullido o ampollas, avise al médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano (ver "POSIBLES EFECTOS ADVERSOS").
- Si usted presenta reacciones serias en la piel como sarpullido, enrojecimiento, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, que se acompañan de fiebre, comuníquese con su médico inmediatamente o acuda al departamento de emergencias de su hospital más cercano

- Si siente que aumenta el número de convulsiones, dígaselo al médico inmediatamente.
- Si percibe síntomas de hepatitis, por ejemplo, ictericia (color amarillento de la piel y de los ojos), dígaselo al médico de inmediato.
- Si en algún momento usted ha pensado en hacerse daño a sí mismo o en terminar con su vida.
- Si usted tiene problemas renales asociados a un bajo nivel de sodio en la sangre, o si tiene problemas de riñón y también está tomando ciertos medicamentos que disminuyen la concentración sanguínea de sodio (diuréticos como hidroclorotiazida, furosemida).

Si usted experimenta mareos, somnolencia, disminución en la presión sanguínea, confusión, por el tratamiento con Tegretol®.

No interrumpa nunca el tratamiento con Tegretol®. Para evitar el agravamiento súbito de las convulsiones, no interrumpa la administración del medicamento de forma brusca.

Toma de otros medicamentos (Interacción con otros productos médicos incluyendo vacunas o biológicos)

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos recetados, o no; vitaminas y suplementos herbales.

Tomar Tegretol® con otros medicamentos puede causar efectos secundarios o afectar la forma en que funcionan. No empiece ni deje de tomar otros medicamentos sin consultar a su profesional de la salud.

Sólo deberá tomar Tegretol® tras haberse sometido a un examen médico completo.

Toma de Tegretol® con alimentos o bebidas

No tome bebidas alcohólicas mientras esté en tratamiento con Tegretol®. Tegretol® tomado con alcohol o drogas que causan somnolencia o mareo puede empeorar su somnolencia o mareos.

No tome jugo de pomelo ni coma pomelos, pues este fruto puede potenciar los efectos de Tegretol®.

Embarazo

Comuníquelo a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. Es importante controlar las crisis epilépticas durante el embarazo. Su médico le informará de los riesgos y beneficios al respecto y decidirá si prosigue o no el tratamiento con Tegretol®.

No deje su tratamiento con Tegretol® sin consultar primero con su médico.

Lactancia

Informe a su médico si está amamantando. Su médico decidirá si suspenderá la lactancia en caso necesario.

Mujeres en edad de procrear

Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante su tratamiento con Tegretol®. El anticonceptivo hormonal puede perder eficacia y deberá decidir con su médico el método anticonceptivo más eficaz.

Si Ud. conduce un vehículo o maneja máquinas

ORIGINAL



Tegretol® puede hacer que se sienta Ud. somnoliento o mareado o que tenga una visión borrosa, especialmente al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis. Por lo tanto, sea precavido al conducir un automóvil, manejar una máquina o realizar tareas que necesiten su atención concentrada.

Información importante sobre uno de los componentes de Tegretol®

Cada ml de jarabe de Tegretol® contiene 175 mg de sorbitol. De acuerdo a la posología recomendada, la dosis máxima diaria contiene 17,5 g de sorbitol. El sorbitol puede causar malestar estomacal y diarrea. Los pacientes que padezcan trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

El jarabe de Tegretol® contiene *parahidroxibenzoatos*, unas sustancias que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente de forma desfasada).

¿Cómo tomar Tegretol®?

Asegúrese de que toma este medicamento exactamente como su médico le indicó. Consulte con su médico si no está seguro. No tome Ud. más Tegretol®, ni más a menudo ni durante más tiempo de lo prescrito por el médico.

Si está tomando Tegretol® no interrumpa las tomas sin consultar previamente con el médico, pues él es quien puede decirle si es factible dejar de tomarlo y cuándo.

¿Cuánto Tegretol® tomar?

El rango de dosis de Tegretol® oscila entre 100 mg hasta 1400 mg, pudiendo llegar, en caso necesario a 1600 mg o 2000 mg distribuidos en 2 o 3 tomas por día. Los ascensos de dosis se realizan en forma paulatina.

En los niños y adolescentes, el rango de dosis oscila entre 100 mg a 1000 mg en 2 o 3 tomas por día.

En la *neuralgia del trigémino* el rango de dosis oscila entre 200 mg y 1200 mg en 3 o 4 tomas por día. El médico le indicará exactamente la dosis de Tegretol® que usted debe tomar.

¿Cuándo y cómo tomar Tegretol®?

Tegretol® siempre se administra repartido en varias tomas diarias (salvo quizás el primer día), es decir, de dos a cuatro veces al día.

Es posible que el médico le prescriba una dosis distinta de las especificadas anteriormente. En tal caso, siga las instrucciones que le ha dado.

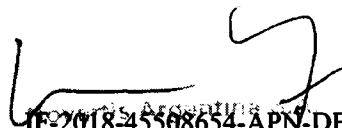
Tome Tegretol® durante o después de una comida. Ingiera los comprimidos con un poco de líquido; si fuera necesario, los comprimidos se pueden partir en dos mitades por la línea divisoria.

No aplaste, mastique ni rompa los comprimidos recubiertos de liberación controlada.

No tome Tegretol® jarabe al mismo tiempo que toma otros medicamentos líquidos. Agite bien la botella cada vez antes de usar.

Si olvida tomar una dosis

Si Ud. olvida tomar una dosis, tómela cuanto antes. Sin embargo, si ya casi es la hora de tomar la siguiente, no añada la que olvidó sino continúe con el ritmo diario habitual. No duplique la dosis.


ANMAT
Folio 1262
MESA DE ENTRADAS
IP-2018-45508654-APN-DERM#ANMAT
Farm. Sergio González
Dir. de Asuntos Regulatorios
Código Técnico: M.N. 31321
Buenos Aires
página 4 de 8



ORIGINAL

Si toma más Tegretol® del que debiera
Si accidentalmente ha tomado demasiados comprimidos, consulte con su médico inmediatamente. Es posible que necesite atención médica.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

Precauciones a tomar durante el tiempo que utiliza Tegretol®

Es muy importante que su médico controle su mejoría en visitas periódicas regulares. Quizá quiera hacerle diversos análisis de sangre, especialmente al iniciar el tratamiento con Tegretol®. Esto es muy habitual y no debe preocuparle en absoluto.

Antes de cualquier operación quirúrgica, inclusive dental o un tratamiento de emergencia, comunique al médico que le atiende que está Ud. tomando Tegretol®.


POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Tegretol® puede producir efectos secundarios como todos los medicamentos, si bien no todas las personas los padecen.

Algunos efectos pueden ser graves:

Consulte con el médico de inmediato o asegúrese de que alguien lo haga por usted si surge alguno de los efectos secundarios siguientes. Tal vez sea necesario un tratamiento médico urgente.

- Si tiene fiebre, dolor de garganta, sarpullido, úlceras en la boca, glándulas hinchadas o contrae infecciones con facilidad (signo de una falta de glóbulos blancos).
- Si está cansado, tiene dolor de cabeza, siente dificultad para respirar cuando hace ejercicio, siente mareos; está pálido, padece infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales; pierde sangre o tiene moretones con mayor facilidad que de costumbre o pierde sangre por la nariz.
- Si tiene sarpullido con manchas rojas, especialmente en el rostro, a veces acompañado de fatiga, fiebre, náuseas y de una pérdida de apetito.
- Si observa que la piel o la parte blanca de los ojos se vuelven amarillas.
- Si su orina cobra un color oscuro.
- Si disminuye sensiblemente la cantidad de orina que elimina a causa de trastornos renales, u observa sangre en la orina.
- Si siente un dolor agudo en la parte superior del abdomen, vomita o pierde el apetito.
- Si tiene sarpullido, la piel enrojecida, ampollas en los labios, los ojos o la boca, se le descama la piel y padece fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos y dolor de cuerpo (signos de reacciones graves en la piel).
- Si padece hinchazón de rostro, ojos o lengua, cierta dificultad para tragar, sibilancias (una especie de silbido al respirar), ronchas y prurito generalizado, sarpullido, fiebre, dolores abdominales, malestar u opresión en el pecho, dificultad para respirar y desmayo (signos de angioedema y reacción alérgica grave).


R-2018-45608654-APN-DERM#ANMAT
Fany Sergio Ruizien
JE. DE CONSULTAS REGULADORAS
Codirector Técnico. AN N. 11021
página 5 de 8

- Si sufre de adormecimiento, confusión, contracciones musculares o se intensifican significativamente las convulsiones.
- Si tiene fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, el cuello rígido y una extrema sensibilidad a la luz intensa.
- Si padece rigidez muscular, fiebre alta, desmayo, presión arterial alta, gran secreción de saliva.
- Si los latidos de su corazón son irregulares o sufre de dolor de pecho.
- Si pierde el conocimiento o se desmaya.
- Si tiene diarrea, dolor abdominal y fiebre.
- Si usted experimenta mareos, somnolencia, disminución en la presión sanguínea, confusión.

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, infórmele a su médico inmediatamente.

- Si padece alguno de los siguientes signos (los mismos denotan tendencia al suicidio):

- Hablar o pensar en hacerse daño a sí mismo o en terminar con su vida;
- Sentirse retraído de sus amigos y familiares;
- Deprimirse o sentir que su depresión empeora;
- Comenzar a sentirse preocupado respecto de la muerte o de morir;
- Regalar o donar posesiones valiosas.
- Sentirse agitado o inquieto.
- Sentir ansiedad o que la ansiedad empeore.
- Tener ataques de pánico.
- Tener problemas para dormir.
- Estar irritado o sentir que aumenta la irritación.
- Actuar agresivamente, estar enojado o violento.
- Tener impulsos peligrosos.
- Aumento extremo en la actividad y en el habla (manía).
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o en el estado de ánimo.

Si padece alguno de estos efectos, comuníquelo al médico de inmediato.

Otros efectos secundarios:

Consulte con el médico lo más pronto posible si sobrevienen los efectos secundarios siguientes, pues pueden necesitar atención médica.

Muy frecuentes: pérdida de coordinación muscular, inflamación de la piel con erupción cutánea y enrojecimiento, vómitos, náuseas, mareos, somnolencia, inestabilidad, aumento de peso.

Frecuentes: hinchazón de rodillas, pies o piernas (edema), cambios de conducta, confusión, debilidad, aumento de convulsiones, dolor de cabeza, sequedad bucal

Infrecuentes: temblor, movimientos incontrolados del cuerpo, espasmos musculares.

Raras: prurito, agitación, desmayo, dificultad para hablar, depresión, nerviosismo, alucinaciones, trastornos visuales, conjuntivitis, sensación de dolor en los ojos, movimientos incontrolados de los ojos, zumbidos, pérdida de audición, problemas para respirar, dolor de pecho, alteración de los latidos del corazón, hormigueo en manos y pies, debilidad, orina frecuente, disminución del volumen de orina, secreción inusual de leche materna, aumento de



ORIGINAL

tamaño de las mamas en los varones, mayor sensibilidad de la piel a la luz solar, estreñimiento, diarrea, dolor de abdomen, dolor en articulaciones o músculos, pérdida de apetito, pérdida de cabello, vello facial o corporal excesivo, trastornos de la libido, infertilidad en los varones, acné.

Algunos efectos secundarios son de frecuencia desconocida: somnolencia, pérdida de la memoria, pápulas de color violeta o morado rojizo que pueden producir picazón.

Si alguno de estos efectos lo afectan gravemente, **dígaselo al médico.**

Si observa algún otro efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, comuníquelo al médico o farmacéutico.

RECORDATORIO

Este medicamento ha sido recetado únicamente para solucionar su actual problema de salud.

No lo de a otras personas ni lo utilice frente a otras afecciones a no ser que su médico se lo diga.

No lo recomiende a otras personas.

Es muy importante que tome este medicamento exactamente como le ordene su médico a fin de obtener los mejores resultados y reducir el riesgo de efectos secundarios.

PRESENTACIONES

TEGRETOL® 200: Envases conteniendo 30, 60, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

TEGRETOL® 400 LC: Envases conteniendo 15, 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación controlada, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

TEGRETOL® Jarabe al 2%: Envases conteniendo 100 mL.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Comprimidos: conservar a una temperatura inferior a los 25°C.

Comprimidos LC: conservar por debajo de 30°C. Proteger de la humedad.

Jarabe: proteger de la luz y conservar a menos de 25°C.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

"Mantener fuera del alcance y la vista de los niños"

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

IE-2018-45508654-APN-~~DERM~~DERM#ANMAT

Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico: M.N. 11521
Apoderado



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud,
Certificado N° 23.735.
®Marca Registrada

Tegretol® 200

Elaborado en: Laboratorios Phoenix S.A.I.C y F.,- Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 - Villa de Mayo, Prov. de Buenos Aires, Argentina. Industria Argentina.

Tegretol® 400 LC

Elaborado: Novartis Farma S.p.A – Torre Annunziata, Italia. Industria Italiana

Tegretol® Jarabe

Elaborado en: Delpharm Huningue S.A.S – Huningue, Francia. Industria Francesa.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar


Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429 DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico

BPL: 07 Sep 11 + 21 Mar 13 + 11 Jul 17 + 01 Dic 17

Tracking number: 2011-PSB/GLC-0448-e y 2013-PSB/GLC-0609-s + 2017-PSB/GLC-0883-s + 2017-PSB/GLC-0902-s


Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Dir. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

IF-2018-45508654-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-45508654-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 14 de Septiembre de 2018

Referencia: 17403-11-3 PACIENTE TEGRETOL CERT 23735

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.14 13:02:43 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.09.14 13:02:44 -03'00'