



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-59804152-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-59804152-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACTINERVAL / CARBAMAZEPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CARBAMAZEPINA 200 mg; aprobado por Certificado N° 39.586.

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°.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ACTINERVAL / CARBAMAZEPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS,

CARBAMAZEPINA 200 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo secundario IF-2022-136847423-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario UHE: IF-2022-136846822-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-136846167-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-136850317-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.586, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

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

EX-2020-59804152-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.01.06 16:46:37 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.06 16:46:43 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Actinerval **Carbamazepina 200 mg** **Comprimidos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



Este Medicamento es Libre de Gluten.

Lea toda la información para el paciente detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en esta información para el paciente.

Contenido de la información para el paciente

- 1. QUÉ ES ACTINERVAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA**
- 2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ACTINERVAL**
- 3. CÓMO USAR ACTINERVAL**
- 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**
- 5. CONSERVACIÓN DE ACTINERVAL**
- 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

1. QUÉ ES ACTINERVAL Y PARA QUÉ SE UTILIZA

El principio activo es Carbamazepina.

Carbamazepina pertenece al grupo de medicamentos denominados antiepilépticos. Se utiliza para el tratamiento de ciertos tipos de epilepsia. También se utiliza en el tratamiento de la manía y en la prevención de los trastornos maníaco-depresivos (bipolares); en el síndrome de abstinencia al alcohol, en la neuralgia esencial de trigémino y en la neuralgia esencial del glossofaríngeo.

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR ACTINERVAL

Siga las instrucciones que le ha dado su médico. Éstas pueden ser diferentes de la información contenida en este prospecto.

El riesgo de reacciones cutáneas graves en pacientes de origen chinos Han o tailandés relacionado con Carbamazepina o compuestos químicamente relacionados puede predecirse por medio de un análisis de sangre de estos pacientes. Su médico debe indicarle si necesita que se haga estos análisis antes de tomar Carbamazepina.

No tome Actinerval si:

- Es alérgico a Carbamazepina o a alguno de los demás componentes de este medicamento, así como a algún fármaco de estructura parecida a Carbamazepina (algunos antidepresivos);

- Padece una enfermedad grave de corazón;
- Sufre o ha sufrido en el pasado alguna enfermedad grave de la sangre;
- Tiene problemas en la formación de porfirina, pigmento importante para la función hepática y la formación de sangre (enfermedad llamada porfiria hepática);
- Está tomando medicamentos pertenecientes a un grupo especial de antidepresivos llamados inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO).

Consulte a su médico antes de empezar a tomar Actinerval si:

- Ha sufrido en el pasado o sufre enfermedades de corazón, de hígado o de riñón;
- Padece o ha padecido alguna enfermedad de la sangre (incluidas las causadas por otros medicamentos);
- Tiene la presión intraocular elevada (glaucoma), disminución de las ganas de orinar o dificultad para orinar;
- Padece una enfermedad mental llamada psicosis, y también si es usted mayor y padece confusión o agitación;
- Aparecen signos que sugieran una enfermedad grave de la piel;
- Ha observado alteraciones de la sensibilidad (erupción cutánea u otros signos de alergia) a la oxcarbazepina o a otros medicamentos, como fenitoína (otro antiepiléptico). Es importante mencionar que si es alérgico a la Carbamazepina, las posibilidades son de 1 entre 4 (25%) de que pueda tener una reacción alérgica a la oxcarbazepina.
- Es una mujer en edad fértil debe usar un método anticonceptivo eficaz durante todo su tratamiento y durante dos semanas después de que haya tomado su última dosis. Si toma anticonceptivos orales, Carbamazepina puede hacer que los anticonceptivos no sean eficaces. Por lo tanto, se deberían usar métodos anticonceptivos no hormonales distintos o adicionales mientras toma Carbamazepina. Esto ayudará a evitar embarazos no deseados. Consulte a su médico si presenta sangrados ginecológicos irregulares mientras esté tomando Carbamazepina. Si tiene cualquier duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si usted está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Su médico le informará sobre el riesgo potencial de tomar Carbamazepina durante el embarazo ya que puede producir daños o anomalías en el feto.

Advertencias y precauciones

Si se encuentra con alguna de las siguientes situaciones, consulte inmediatamente con su médico:

- En caso de aparición de fiebre, dolor de garganta, erupción en la piel, úlceras en la boca, hematomas que se forman fácilmente y sin motivo aparente o manchas violáceas en la piel.
- Es muy importante que el médico controle el tratamiento en visitas periódicas y, le haga análisis de sangre y orina al principio del tratamiento y de forma regular a lo largo del mismo para descartar la aparición de alteraciones de la sangre y de la función de su hígado y riñón, y también en algunas ocasiones para controlar la dosis de Carbamazepina más adecuada.
- Se han descrito erupciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de Carbamazepina, inicialmente aparecen como puntos o manchas circulares rojizas, a menudo con una ampolla central. Otros signos adicionales que pueden aparecer son llagas en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos hinchados y rojos). Estas erupciones en la piel que pueden amenazar la vida del paciente, a menudo van acompañadas de síntomas de gripe. La erupción puede progresar a la formación de ampollas generalizadas o descamación de la piel. El período de mayor riesgo de aparición de reacciones cutáneas graves es durante los primeros meses de tratamiento con Carbamazepina. Si aparece una reacción en la piel como erupción,

enrojecimiento, ampollas en labios, ojos o boca o descamación acompañada de fiebre, deje de tomar Carbamazepina e informe inmediatamente a su médico. Estas reacciones pueden ser más frecuentes en pacientes de países asiáticos (por ejemplo Taiwán, Malasia y Filipinas). Pueden aparecer raramente efectos adversos graves en piel mientras esté en tratamiento con Carbamazepina. Las personas de origen chino y tailandés se les puede estimar el riesgo con un análisis de sangre. Si es de dicha procedencia, hable de ello con su médico antes de tomar Carbamazepina. Si usted ha desarrollado síndrome de Steve-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica con el uso de Carbamazepina, no debe utilizar Carbamazepina de nuevo en ningún momento.

- Si aparece una reacción alérgica como fiebre con hinchazón de ganglios linfáticos, erupción o ampollas en la piel, consulte con su médico inmediatamente o acuda al hospital más cercano.
- Si experimenta un aumento del número de crisis epilépticas, consulte a su médico inmediatamente.
- Si nota síntomas sugestivos de hepatitis, como ictericia (coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos).
- Si en cualquier momento tiene pensamientos de hacerse daño o matarse. Un pequeño número de pacientes tratados con antiepilépticos sufren de tales pensamientos o comportamientos.
- Si tiene problemas de riñón asociados con bajos niveles de sodio en sangre o si tiene problemas de riñón y está tomando medicamentos que le bajen los niveles de sodio en sangre (diuréticos como ser hidroclorotiazida o furosemida).
- Si presenta mareos, somnolencia, disminución de la presión arterial, confusión, sedación y ataxia a causa del tratamiento con Carbamazepina, ya que puede producir que se caiga.

No interrumpa el tratamiento con Carbamazepina sin antes consultar con su médico. Para prevenir un empeoramiento de las crisis epilépticas, no discontinúe el tratamiento bruscamente.

Antes de cualquier intervención quirúrgica, incluso dental o en un tratamiento de emergencia, comunique al médico que le atiende que está tomando Carbamazepina.

Uso en ancianos

Actinerval se puede emplear de forma segura en pacientes de edad avanzada siguiendo las instrucciones del médico. El profesional le brindará información especial sobre dosificación y medidas a tener en cuenta.

Otros medicamentos y Actinerval

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta médica o derivados de hierbas. La Carbamazepina puede presentar múltiples interacciones con un gran número de medicamentos que pueden tanto aumentar como disminuir su efecto y el de dichos medicamentos. Esta advertencia es válida para medicamentos adquiridos con y sin receta médica y especialmente en el caso de vitaminas (Vitamina B3), anticonceptivos orales, analgésicos como el paracetamol y preparados que contengan hierba de San Juan.

Durante el tratamiento con Carbamazepina evite usar medicamentos que contengan alcohol.

Uso de Actinerval con alimentos y bebidas

Puede tomar **Actinerval** con o sin los alimentos.

Debe evitar el consumo de alcohol durante el tratamiento con **Actinerval**. El alcohol puede aumentar el riesgo de efectos adversos.

No beba jugo de pomelo ni coma pomelo ya que puede incrementar el efecto de **Actinerval**. Otros jugos, como el de naranja o de manzana, no tienen este efecto.

Embarazo

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Si bien la epilepsia ya conlleva un riesgo de trastornos del desarrollo en su descendencia, incluyendo malformaciones congénitas, mayor que en la población general, los diferentes tratamientos disponibles pueden aumentar en general este riesgo. Por lo tanto, le aconsejamos:

1. Si desea quedarse embarazada, planifique sus embarazos consultando con sus especialistas.
2. En caso de quedar embarazada, consulte a su médico inmediatamente.
3. En ninguno de los dos casos interrumpa el tratamiento por su cuenta. La epilepsia no tratada perjudica tanto al feto como a la madre por el posible agravamiento de la enfermedad.

En estas situaciones, es posible que el médico le recete un tratamiento suplementario con ácido fólico antes y durante el embarazo y vitamina K en las últimas semanas del mismo (en este último caso también al recién nacido). Además, el embarazo será controlado de forma más estrecha.

Mujeres en edad fértil

Debe usar un método anticonceptivo eficaz a lo largo de su tratamiento con Carbamazepina y durante dos semanas después de la última dosis. En cualquier caso, cualquier mujer en edad fértil deberá consultar siempre a su médico sobre medidas anticonceptivas alternativas (no hormonales) pues la Carbamazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Lactancia

Advierta a su médico si está amamantando.

El médico decidirá en caso necesario suspender la lactancia.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

La Carbamazepina puede provocar somnolencia, mareos o visión borrosa, visión doble o falta de coordinación muscular especialmente al iniciar el tratamiento o al aumentar la dosis y disminuir la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar maquinarias. Por lo tanto no conduzca, ni maneje maquinarias, ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

3. CÓMO USAR ACTINERVAL

Siga cuidadosamente todas las instrucciones que le dé su médico, incluso si difieren de las dadas en esta información para el paciente.

Actinerval debe tomarse regularmente y exactamente como le indique su médico; ello le ayudará a obtener mejores resultados y reducir el riesgo de efectos secundarios graves.

Su médico le indicará la duración de su tratamiento. No suspenda el tratamiento antes ya que podría no ejercer el efecto deseado.

No tome dosis adicionales de **Actinerval**, no lo tome con más frecuencia que la indicada, y no lo tome durante más tiempo que el que le han prescrito.

No interrumpa el tratamiento en forma abrupta antes de consultarlo con su médico, ya que podría empeorar su enfermedad.

Para el tratamiento de la epilepsia

En general, la dosis inicial en adultos es de 100-200 mg una o dos veces al día; esta dosis se va aumentando gradualmente hasta 800-1200 mg al día (en algunos pacientes puede ser necesaria una dosis de 1600 mg al día), dividida en 2 ó 3 tomas fraccionadas.

El tratamiento en niños suele iniciarse con una dosis de 100-200 mg al día (10-20 mg/kg/día) y se aumenta progresivamente hasta 400-600 mg. Los adolescentes pueden recibir entre 600 y 1000 mg al día.

Para el tratamiento de la neuralgia del trigémino

La dosis inicial es de 200-400 mg diarios aumentando lentamente hasta que desaparece el dolor, lo que se logra generalmente con 200 mg 3-4 veces al día. La dosis máxima es de 1200 mg al día. En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial más baja (100 mg dos veces al día).

Para el tratamiento de la manía y para la prevención de los trastornos afectivos bipolares

La dosis habitual es de 400-600 mg al día (el margen de dosis oscila entre aproximadamente 400 y 1600 mg diarios).

Modo de administración

Los Comprimidos de **Actinerval** deberán repartirse en 2-4 tomas diarias, dependiendo siempre de su estado clínico. Los Comprimidos de **Actinerval** pueden tomarse durante o después de las comidas con un poco de líquido.

Si se olvidó de usar Actinerval

Si olvidara una dosis, tómela tan pronto como pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; en este caso espere y tome la dosis siguiente según lo programado. No duplique su dosis siguiente.

Si se ha olvidado de usar **Actinerval** durante varios días, no tome la dosis siguiente hasta que haya hablado con su médico.

Si toma más Actinerval del que debiera

En caso de haber tomado más **Actinerval** que lo indicado, comuníquelo inmediatamente a su médico. Si experimenta dificultad respiratoria, ritmo cardíaco rápido e irregular, pérdida de conocimiento, temblores, mareos, náuseas y/o vómitos puede que esté tomando una dosis demasiado alta de **Actinerval**, infórmelo inmediatamente al médico.

Ante la eventualidad de haber tomado una dosis mayor a la que debiera de **Actinerval**, contacte a su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

Si interrumpe el tratamiento con Actinerval

No cambie o interrumpa su tratamiento sin antes consultarlo con su médico. El médico le indicará lo que debe hacer. Si se interrumpe el tratamiento en forma abrupta pueden aparecer crisis epilépticas.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, **Actinerval** puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Son más frecuentes especialmente al inicio del tratamiento, si la dosis es demasiado alta o en algunas personas como los ancianos, y suelen desaparecer al cabo de unos días de tratamiento o tras un ajuste de la dosis.

Consulte inmediatamente a su médico o asegúrese de que alguien pueda hacerlo por usted si aparece alguno de los siguientes efectos adversos, ya que pueden ser los primeros signos de un trastorno grave de la sangre, de la piel, del hígado, del corazón, de los riñones o de otros órganos y pueden requerir tratamiento médico urgente:

- Si tiene fiebre, dolor de garganta, erupción, llagas en la boca, glándulas inflamadas o tiene facilidad para desarrollar infecciones (signo de falta de glóbulos blancos).
- Si se siente cansado, tiene dolor de cabeza, se queda sin aire al hacer ejercicio, está

mareado, pálido, presenta infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca, si sangra o tiene más hematomas de lo normal, si le sangra la nariz (signos de disminución del recuento de las células de la sangre).

- Si presenta erupción de la piel con manchas rojizas normalmente en la cara que puede estar acompañado de fatiga, náuseas, pérdida de apetito (signo de *lupus* eritematoso sistémico).
- Si presenta color amarillento de la piel o de lo blanco del ojo (signo de hepatitis).
- Si presenta oscurecimiento de la orina (signos de porfiria o hepatitis).
- Si presenta disminución de la cantidad de orina emitida en el día o sangre en la orina (signos de alteraciones en el riñón).
- Si padece dolor intenso en la parte alta del abdomen, vómitos, pérdida de apetito (signos de pancreatitis).
- Si presenta erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, boca u ojos, descamación de piel, acompañado de fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, tos o dolor en el cuerpo (signos de reacciones graves en la piel).
- Si padece hinchazón en la cara, ojos, o lengua, dificultad para tragar, urticaria y picazón generalizada, erupción cutánea, fiebre, calambres abdominales, molestias u opresión en el pecho, dificultad para respirar, inconsciencia (signos de angioedema y de reacciones alérgicas graves).
- Si presenta letargia, confusión, tics musculares o empeoramiento significativo de las convulsiones (signos que pueden estar asociados a niveles bajos de sodio en la sangre)
- Si presenta fiebre, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, rigidez del cuello o sensibilidad extrema a la luz brillante (signos de meningitis).
- Si padece rigidez muscular, fiebre alta, alteraciones de la consciencia, aumento de la presión sanguínea, exceso de salivación (signos de síndrome neuroléptico maligno).
- Si presenta ritmo cardíaco irregular, dolor de pecho.
- Si presenta alteración de la conciencia, desvanecimiento.
- Si presenta diarrea, dolor abdominal y fiebre (signos de una inflamación de colón). Se desconoce la frecuencia de este efecto adverso.
- Si experimenta una caída causada por mareos, somnolencia, descenso de la presión arterial, confusión.

A continuación, se describen otros efectos adversos en relación a su frecuencia de aparición:

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

Frecuentes: hinchazón de tobillos, pies y piernas (edema), cambios en el comportamiento, confusión, debilidad, aumento de las crisis epilépticas (brotes, debido a una cantidad insuficiente de sodio en el cuerpo), dolor de cabeza, sequedad de boca.

Poco frecuentes: temblores, movimientos incontrolados anormales, espasmos musculares.

5. CONSERVACIÓN DE ACTINERVAL

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

No utilice **Actinerval** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Actinerval

El principio activo es Carbamazepina.

Cada Comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg. Los demás componentes son: Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Carboximetil Almidón, Povidona, Propilenglicol, Celulosa Microcristalina.

Aspecto del producto y contenido del envase

Envases conteniendo 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, ranurados, grabados con la sigla ACT en una de sus caras y el logo Bagó en la otra, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.



AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, **ACTINERVAL** DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / infoproducto@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 39.586.
Información para el paciente autorizada por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T.: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59804152- BAGO - inf pacientes - Certificado N39.586

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.21 11:04:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.21 11:04:51 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

Actinerval **Carbamazepina 200 mg** **Comprimidos**



Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg. Excipientes: Anhídrido Silíceico Coloidal, Estearato de Magnesio, Carboximetil Almidón, Povidona, Propilenglicol, Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 30 Comprimidos

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 39.586.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Tel.: (011) 4344-2000/19. Buenos Aires.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:



HRYCIUK Nadina
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259

Nota: Los envases conteniendo 50 y 60 Comprimidos, llevarán el mismo texto.



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59804152- BAGO - Rotulo secundario - Certificado N39.586

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.21 11:01:48 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.21 11:01:49 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO USO HOSPITALARIO

Actinerval Carbamazepina 200 mg Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Carboximetil Almidón, Povidona, Propilenglicol, Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

Contenido: 500 Comprimidos

Posología: según prescripción médica.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 39.586.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Adm.: Bernardo de Irigoyen Nro. 248. Tel.: (011) 4344-2000/19. Buenos Aires.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429. Tel.: (0221) 425-9550/54. La Plata.

www.bago.com.ar

Lote Nro.:

Fecha de Vencimiento:

Nota: Los envases conteniendo 1.000 Comprimidos, llevarán el mismo texto. Los envases son de Uso Hospitalario Exclusivo.



HRYCIUK Nadina
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59804152- BAGO - Rotulo secundario UHE - Certificado N39.586

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.21 11:01:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.21 11:01:12 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Actinerval **Carbamazepina 200 mg** **Comprimidos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA



FÓRMULA

Cada Comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Carboximetil Almidón, Povidona, Propilenglicol, Celulosa Microcristalina.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiepiléptico, neurotrópico y psicotropo. Código ATC: N03AF01.

INDICACIONES

- **Epilepsia**

Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.

Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.

Actinerval puede indicarse tanto en monoterapia como en terapia combinada.

La Carbamazepina no suele ser efectiva en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas.

- **Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco depresiva.**
- **Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glosofaríngeo.**
- **Síndrome de abstinencia al alcohol.**

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

Como antiepiléptico, su espectro de acción comprende: crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de crisis epilépticas.

En ensayos clínicos se observó que la Carbamazepina administrada en régimen monoterápico a pacientes epilépticos, en particular niños y adolescentes, ejerció un efecto psicotropo, incluyendo un efecto positivo sobre los síntomas de ansiedad y depresión, así como un descenso de la irritabilidad y la agresividad. Algunos ensayos han indicado efectos equívocos o negativos sobre la capacidad cognitiva y psicomotora, dependiendo también de las dosis

utilizadas. En otros estudios se han observado efectos beneficiosos sobre la atención y la capacidad cognitiva / memoria.

Como neurotrópo, Carbamazepina es clínicamente efectivo en una serie de alteraciones neurológicas, por ejemplo: previene los ataques paroxísticos dolorosos en la neuralgia idiopática y secundaria del trigémino; además, se utiliza en el alivio del dolor neurogénico en diferentes procesos, incluyendo tabes dorsal, parestesias postraumáticas y neuralgia postherpética; en el síndrome de abstinencia al alcohol eleva el umbral convulsivo disminuido y mejora los síntomas de abstinencia (por ejemplo: hiperexcitabilidad, temblor, dificultad al caminar).

Como psicotrópico, Carbamazepina ha demostrado su eficacia clínica en los trastornos afectivos, es decir, en el tratamiento de la manía aguda así como en la terapia de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), tanto administrado en monoterapia o en asociación con neurolépticos, antidepresivos o litio, en trastornos esquizoafectivos excitados y en la manía excitada en combinación con otros neurolépticos y en episodios cíclicos rápidos.

El mecanismo de acción de la Carbamazepina, sólo se ha elucidado parcialmente. La Carbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio dependientes del uso y del voltaje, es posiblemente el principal mecanismo de acción de la Carbamazepina.

Mientras que la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar en gran medida los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la Carbamazepina.

Farmacocinética

Absorción

La absorción de la Carbamazepina es relativamente lenta y prácticamente completa.

Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La concentración plasmática máxima (C_{máx}) de Carbamazepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aprox. 4.5 microgramos/ml.

La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida, a pesar de las dosis de Carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina en estado estacionario consideradas como “rango terapéutico” varían considerablemente de forma interindividual: para la mayoría de los pacientes se han comunicado rangos entre 4 a 12 microgramos/ml correspondientes a 17 a 50 micromoles/l. Las concentraciones del 10,11-epóxido de Carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aproximadamente un 30% de los niveles de Carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina en estado estacionario se alcanzan al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción propia de la Carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Distribución

La Carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y en la saliva refleja la porción libre (no unida a proteínas) en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática.

La Carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la Carbamazepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.

Metabolismo o biotransformación

La Carbamazepina se metaboliza en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11- transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. El citocromo P4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del 10,11-epóxido de Carbamazepina farmacológicamente activo. La hidrolasa epóxido microsomal humana ha sido identificada como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de Carbamazepina. El 9-hidroximetil-10-carbamoilacridán es un metabolito minoritario relacionado con esta vía. Tras administrar una dosis oral única de Carbamazepina, el 30% aproximadamente aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.

Otras vías importantes para la biotransformación de la Carbamazepina dan lugar a diversos compuestos monohidroxilados y al N-glucurónido de la Carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

La vida media de eliminación de la Carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aproximadamente 36 horas; tras la administración repetida es en promedio sólo de 16-24 horas (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento. En comedición con otros fármacos inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo: fenitoína, fenobarbital), la vida media de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.

La vida media de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras una dosis oral única del mismo.

La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de Carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces. En orina, aproximadamente un 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, un 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Debido a un aumento en la eliminación de Carbamazepina, los niños pueden requerir dosis mayores de Carbamazepina (en mg/kg) que los adultos. Los parámetros farmacocinéticos de distribución de la Carbamazepina son similares en niños y adultos. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina y la dosis en niños no es buena. Carbamazepina se metaboliza a 10,11 epóxido de Carbamazepina (metabolito que ha demostrado ser equipotente a Carbamazepina como anticonvulsivante en modelos animales) más rápidamente en grupos de edad más jóvenes que en adultos. En niños menores de 15 años, existe una relación inversa entre el cociente epóxido de Carbamazepina / Carbamazepina y el aumento de edad (en un informe varió de 0,44 en niños menores de 1 año a 0,18 en niños entre 10-15 años de edad.)

Pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años)

La cinética de la Carbamazepina no se modifica en pacientes de edad avanzada en comparación con adultos jóvenes.

Pacientes con alteración de las funciones hepática o renal

No se dispone de información farmacocinética de la Carbamazepina en pacientes con alteración de las funciones renal o hepática.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad.

Carbamazepina es carcinógena en ratas. En ratas tratadas con Carbamazepina durante dos años, hubo un aumento en la incidencia de tumores hepatocelulares en hembras y tumores testiculares benignos en machos. Sin embargo, no hay evidencia de que estos hallazgos tengan relevancia alguna en el uso terapéutico de la Carbamazepina en los seres humanos.

La evidencia acumulada de estudios con animales indica que la Carbamazepina no tiene o tiene poco potencial teratogénico a dosis relevantes en clínica.

La administración oral de Carbamazepina durante la organogénesis a ratones, ratas y conejos, provocó un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis tóxicas para las madres (más de 200 mg/kg/día, es decir, 10 a 20 veces la dosis usual en humanos). En ratas hubo abortos a dosis de 300 mg/kg/día, equivalente a 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Fetos de rata próximos a término mostraron retraso del crecimiento también a dosis tóxicas para las madres. En un estudio en ratones, Carbamazepina a dosis de 40 a 240 mg/kg/día por vía oral, causó alteraciones, principalmente dilatación de los ventrículos cerebrales, en el 4,7% de los fetos expuestos, en comparación al 1,3% en los controles.

En un estudio de reproducción en ratas, la descendencia lactante mostró una reducción en el aumento de peso con dosis materna de 192 mg/kg/día.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) asociado a Carbamazepina.

La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Epilepsia

Siempre que sea posible, **Actinerval** se prescribirá en régimen de monoterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja, que se incrementará lentamente hasta conseguir el efecto óptimo.

La dosis de Carbamazepina debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente hasta conseguir un adecuado control de los ataques.

La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a fijar la dosificación óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de Carbamazepina normalmente requiere concentraciones plasmáticas de Carbamazepina totales de unos 4 a 12 microgramos/mL (17 a 50 micromoles/litro).

Si se añade **Actinerval** a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s.

Adultos

Inicialmente 100-200 mg una o dos veces al día; aumentar lentamente la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. En algunos pacientes puede ser necesaria una dosis de 1600 mg al día.

Población pediátrica

Esta forma farmacéutica no es apta para niños y adolescentes que no puedan deglutir los comprimidos.

Dosis de inicio: En niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándose en 100 mg a intervalos semanales.

Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas:

- Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios

- Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios.
- Niños mayores de 15 años: 800 a 1200 mg diarios

Dosis máxima recomendada:

- 6-15 años: 1000 mg/día
- Mayores de 15 años: 1200 mg/día.

Neuralgia del trigémino

La dosis inicial de 200-400 mg diarios se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada la dosis de **Actinerval** se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética que presentan los fármacos antiépilépticos.

En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día. La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Manía y profilaxis de la enfermedad maniaco depresiva

El rango de dosis es de aproximadamente 400-1600 mg al día, siendo la dosis más usual de 400-600 mg diarios divididos en 2-3 tomas. En la manía aguda, la dosis se incrementará de forma bastante rápida, mientras que para la terapia de mantenimiento de los trastornos bipolares y con el fin de conseguir una tolerabilidad óptima, se recomienda efectuar pequeños incrementos de dosis.

Síndrome de abstinencia del alcohol

La dosis promedio es de 200 mg tres veces al día. En casos graves puede aumentarse durante los primeros días (por ejemplo hasta 400 mg tres veces al día). Al principio del tratamiento de los síntomas graves de abstinencia, **Actinerval** deberá administrarse en combinación con fármacos hipnótico-sedantes (por ejemplo: clometiazol, clordiazepóxido). Una vez remitido el estadio agudo, puede continuarse con **Actinerval** en régimen de monoterapia.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No se dispone de información sobre el uso de Carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Modo de administración

Los comprimidos de **Actinerval** pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Actinerval está contraindicado en las siguientes situaciones:

- Hipersensibilidad conocida a la Carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos) o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Antecedentes de porfirias hepáticas (por ejemplo: porfiria aguda intermitente, porfiria

variegata, porfiria cutánea tardía).

- En combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Actinerval solo debe ser prescrito bajo supervisión médica.

En pacientes con antecedentes de problemas cardíacos, hepáticos o renales, reacciones adversas hematológicas a otros fármacos o períodos interrumpidos de tratamientos con Carbamazepina, éste sólo deberá prescribirse después de una valoración del riesgo-beneficio y bajo estricto control del paciente.

Efectos hematológicos

La Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Sin embargo, dada la baja incidencia de estos trastornos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón y por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón y por año para la anemia aplásica.

Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con Carbamazepina cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la disminución del recuento de plaquetas o leucocitos es transitoria, y es poco probable que indiquen las fases iniciales de un cuadro de anemia aplásica o agranulocitosis. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico. Si durante el tratamiento, los recuentos de leucocitos o plaquetas se mantienen de forma permanente por debajo de los niveles normales o descienden se realizará un control estricto del hemograma del paciente.

Si existe evidencia de depresión significativa de la médula ósea se suspenderá la medicación.

Los pacientes deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas de un potencial problema hematológico, así como de síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, aparición de hematomas de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con Carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1-6 de cada 10000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.

Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA de los pacientes en la predisposición inmunológica para estas reacciones adversas.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El período de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante los primeros meses de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Carbamazepina debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Carbamazepina, el fármaco no debe ser utilizado de nuevo por el paciente.

Alelo HLA-B*1502 en población china Han, tailandesa y otras poblaciones asiáticas

El alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Han chino y tailandés se ha asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) cuando fueron tratados con Carbamazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 es de un 10% en poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina. Si estos pacientes dan positivo, la Carbamazepina no debe ser utilizada a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que dieron negativo para el alelo HLA-B*1502 presentan riesgo bajo de desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.

Hay algunos datos que indican un aumento del riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ y NET, asociadas al tratamiento con Carbamazepina en otras poblaciones de Asia. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas de genética en poblaciones de riesgo para la presencia del alelo HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo en descendientes de europeos, africanos, en poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

Alelo HLA-A*3101 en descendientes europeos y en poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el alelo HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por Carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por Carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5% en la población general hasta un 26% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5% a 3,8%.

No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con Carbamazepina.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés se sabe que son positivos para el alelo HLA-A*3101, el uso de la Carbamazepina puede considerarse si se estima que los beneficios superan a los riesgos.

Limitaciones del estudio genético

Los resultados del estudio genético no sustituyen al control clínico ni al manejo del paciente. Muchos pacientes asiáticos, positivos al HLA-B*1502 y tratados con Carbamazepina no desarrollan SJS y pacientes negativos a HLA-B*1502 de cualquier raza pueden desarrollar SJS. Lo mismo para los pacientes HLA-A*3101 positivos tratados con Carbamazepina que no desarrollen SJS, TEN, DRESS, PEAG y exantema maculopapular y HLA-A*3101 negativos de cualquier raza que pueden desarrollar estas reacciones adversas dermatológicas graves. No se ha estudiado el papel de otros posibles factores para desarrollar y enfermar de estas reacciones adversas dermatológicas graves como la dosis, el cumplimiento, las medicaciones y enfermedades concomitantes y el nivel de control dermatológico.

Otras reacciones dermatológicas

También pueden aparecer reacciones cutáneas leves, por ejemplo, exantema aislado macular o maculopapular, y suelen ser pasajeras y no peligrosas, desapareciendo normalmente a los pocos días o semanas de tratamiento o después de haber reducido la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de una reacción dermatológica grave de las reacciones leves pasajeras, el paciente debe mantenerse bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.

El alelo HLA-A*301 se ha asociado a menos reacciones cutáneas para Carbamazepina, tales como el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o *rash* leve (erupción maculopapular). Sin embargo el alelo HLA-B*1502 no ha resultado ser un factor predictivo de riesgo para experimentar las mencionadas reacciones dermatológicas.

Hipersensibilidad

Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, retardada, con fiebre, erupción, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de la función hepática anormales y síndrome de fuga del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que pueden aparecer en varias combinaciones. Pueden verse afectados otros órganos (por ejemplo: pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

El alelo HLA-A*3101 se ha asociado a la aparición del síndrome de hipersensibilidad, incluido el *rash* maculopapular.

Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a Carbamazepina deberán ser informados de que aproximadamente el 25-30% de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre Carbamazepina y medicamentos antiepilépticos aromáticos (por ejemplo: fenitoína, primidona y fenobarbital).

En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina inmediatamente.

Crisis epilépticas

Carbamazepina debe ser utilizada con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, puede exacerbar crisis epilépticas. En el caso de que aparezcan crisis epilépticas deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina.

Función hepática

Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Carbamazepina se efectuarán controles de la función hepática especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.

Hiponatremia

Se sabe que la Carbamazepina provoca hiponatremia. En pacientes con enfermedades renales asociadas a un bajo contenido en sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que disminuyen los niveles de sodio (por ejemplo: diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de hormona antidiurética) se les debe controlar los niveles de sodio sérico antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina. Después, deben determinarse los niveles séricos de sodio a las dos semanas y luego, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento o en función de las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo pueden aparecer, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una buena contramedida, si está clínicamente indicado.

Hipotiroidismo

La Carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de la inducción de enzimas requiriendo un aumento de la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se recomienda controlar la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea.

Función renal

Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de parámetros de la función renal al inicio del tratamiento y periódicamente después.

Efectos anticolinérgicos

La Carbamazepina ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada y retención urinaria deberán ser estrechamente controlados durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá tenerse en cuenta la activación de una psicosis latente y en pacientes de edad avanzada, de los estados de confusión o agitación.

Idea y comportamiento suicida

En pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se ha constatado ideas y comportamientos suicidas. Un metanálisis de un ensayo clínico controlado randomizado con placebo ha mostrado un ligero aumento de riesgo de idea y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, por lo que han de controlarse los signos de ideas y comportamientos suicidas en los pacientes, además de considerarse un tratamiento adecuado. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicidas.

Embarazo y mujeres en edad fértil

Se puede asociar la Carbamazepina con riesgo fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Carbamazepina debe usarse durante el embarazo únicamente si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Se debe aconsejar a todas las mujeres embarazadas o en edad fértil sobre los riesgos asociados con el embarazo debido al riesgo teratogénico potencial para el feto (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Las mujeres en edad fértil deben emplear métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Carbamazepina y durante dos semanas después de la última dosis.

Efectos endocrinos

Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con Carbamazepina y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, la Carbamazepina puede disminuir la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil el uso de otras formas de anticoncepción mientras estén tomando Carbamazepina.

Caídas

El tratamiento con Carbamazepina se ha asociado con ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, confusión y sedación que puede producir caídas y, como consecuencia, fracturas y otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones físicas o que estén usando medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se debe considerar de forma recurrente la evaluación completa del riesgo de caída en pacientes tratados con Carbamazepina a largo plazo.

Control de los niveles plasmáticos

Aunque las correlaciones entre dosis y niveles plasmáticos de Carbamazepina y entre niveles plasmáticos y eficacia clínica o tolerabilidad son más bien débiles, puede ser útil monitorizar los niveles plasmáticos en los siguientes casos: aumento brusco de la frecuencia de las crisis /

verificación del cumplimiento de la medicación por el paciente; durante el embarazo, en el tratamiento de niños y adolescentes, cuando se sospeche de trastornos de absorción, en caso de sospecha de toxicidad al tomar más de un medicamento.

Suspensión brusca del tratamiento

La suspensión brusca del tratamiento puede provocar crisis epilépticas, por tanto debe suspenderse de forma gradual durante un período de 6 meses. Si en un paciente epiléptico debiera suspenderse bruscamente el tratamiento con Carbamazepina, el cambio a un nuevo antiepiléptico debería efectuarse bajo la protección de un fármaco adecuado (por ejemplo: diazepam I.V., rectal o fenitoína I.V.).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El citocromo P4503A4 (CYP 3A4) es el enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo, el 10,11-epóxido de Carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina que podría inducir reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP 3A4 puede aumentar el metabolismo de Carbamazepina, provocando una disminución potencial de los niveles séricos de Carbamazepina y del efecto terapéutico. De forma similar, la interrupción del tratamiento con un inductor del CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de Carbamazepina, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de Carbamazepina.

Por otro lado, Carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de Fase I y Fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes principalmente metabolizados por el CYP3A4 por inducción de su metabolismo.

La hidrolasa epóxido microsomal humana ha sido identificada como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de Carbamazepina. La coadministración de inhibidores de hidrolasa epóxido microsomal humana pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de Carbamazepina.

Interacciones que implican contraindicación

El uso de Carbamazepina no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs); antes de administrar Carbamazepina, el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite.

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de Carbamazepina

Dado que los niveles plasmáticos elevados de Carbamazepina puede provocar reacciones adversas (por ejemplo: mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación.

Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol

Antibióticos: antibióticos macrólidos (por ejemplo: eritromicina, troleandomicina, claritromicina), ciprofloxacino.

Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, posiblemente desipramina, nefazodona, paroxetina, trazodona.

Antiepilépticos: vigabatrina.

Antifúngicos: azoles (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse anticonvulsivantes alternativos.

Antihistamínicos: loratadina.

Antipsicóticos: loxapina, olanzapina, quetiapina.

Antituberculosos: isoniazida

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo: ritonavir).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo

Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol

Relajantes musculares: oxibutinina, dantroleno.

Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina.

Otros: jugo de pomelo, nicotinamida (sólo a dosis altas).

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo 10,11-epóxido de Carbamazepina

Dado que los niveles plasmáticos elevados del 10,11- epóxido de Carbamazepina pueden provocar reacciones adversas (por ejemplo: mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis de Carbamazepina deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación: loxapina, quetiapina, primidona, ácido valproico.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de Carbamazepina

La dosis de Carbamazepina puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con las sustancias descritas a continuación.

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina.

Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína (antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de Carbamazepina) y fosfenitoína, primidona, oxcarbazepina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.

Antidepresivos: mianserina y sertralina.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Antituberculosos: rifampicina.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Otros: preparados que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La coadministración de felbamato puede disminuir la concentración sérica de Carbamazepina asociada con un aumento de la concentración del epóxido de Carbamazepina. A su vez, cómo se indica a continuación, la Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de felbamato.

Se ha informado que la isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o el aclaramiento plasmático de la Carbamazepina y de la Carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de Carbamazepina.

Efectos de Carbamazepina sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente

Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos y disminuir o incluso anular el efecto de ciertos fármacos.

Las dosis de los siguientes fármacos deberán ajustarse de acuerdo a los requerimientos clínicos:

Analgésicos y antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración a largo plazo de Carbamazepina y paracetamol puede estar asociado con hepatotoxicidad), fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.

Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, eslicarbazepina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, oxcarbazepina. Antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de Carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse un tratamiento anticonvulsivante alternativo.

Antihelmínticos: praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.

Medicamentos utilizados para la disfunción eréctil: tadalafilo.

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, por ejemplo: indinavir, ritonavir, saquinavir.

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina.

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos).

Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos, por ejemplo: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orales, por ejemplo: warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agentes de la tiroides: levotiroxina.

Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), por ejemplo: felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, ivabradina.

Otros: productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica

Se ha notificado que el uso concomitante de Carbamazepina e levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la Carbamazepina.

Se ha indicado que el empleo concomitante de Carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.

El uso combinado de Carbamazepina y litio o metoclopramida, por un lado y de Carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos (con la última combinación incluso con niveles plasmáticos "terapéuticos").

El tratamiento concomitante de Carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.

La Carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo: pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada.

Al igual que otros fármacos psicoactivos, la Carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; por ello es recomendable la abstinencia alcohólica, teniendo en cuenta también los medicamentos que contienen alcohol en su composición.

El uso concomitante de Carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxaban, dabigatran, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda una estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

Interferencia con pruebas serológicas

La Carbamazepina puede dar falsos positivos de concentraciones de perfenazina por interferencia con el análisis de HPLC.

La Carbamazepina y el 10,11-epóxido metabolito puede dar lugar a falsos positivos de concentraciones de antidepresivos tricíclicos en el método de determinación inmune por fluorescencia polarizada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción.

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Aunque no se tiene evidencias concluyentes a partir de estudios controlados con Carbamazepina en monoterapia, se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas con su uso, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, por ejemplo: defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan distintos sistemas orgánicos.

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- En mujeres en edad fértil, Carbamazepina se administra 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 en las madres que reciben estos fármacos como monoterapia. El riesgo de malformaciones después de la exposición a la Carbamazepina como multiterapia puede variar dependiendo de los medicamentos utilizados, pudiendo ser mayor en las combinaciones que incluyen valproato.
- Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos. Se podría conseguir un control de los ataques con la menor concentración plasmática del intervalo terapéutico de 4 a 12 microgramos/ml. Existe evidencia de que el riesgo de malformación con Carbamazepina puede ser dependiente de la dosis. Con dosis menores a 400 mg por día, la tasa de malformación fue menor que con dosis más altas.
- Si la mujer se queda embarazada o planea quedarse embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, se sopesan cuidadosamente los beneficios esperados 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.
- Sin embargo, durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debería interrumpirse dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

Control y prevención

Durante el embarazo se produce un déficit de ácido fólico que se ve agravado por el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Este déficit puede contribuir al aumento en la

incidencia de defectos de nacimiento de hijos de madres epilépticas tratadas. Por ello se recomienda un tratamiento suplementario de ácido fólico antes y durante el embarazo.

En el neonato

También se recomienda administrar vitamina K tanto a la madre, durante las últimas semanas del embarazo, como al recién nacido, para prevenir trastornos hemorrágicos en éste.

Por otro lado, ha habido algunos casos de crisis epilépticas y/o depresión respiratoria en el neonato asociado con el tratamiento de Carbamazepina en la madre y el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. Se han comunicado algunos casos de vómitos, diarrea y/o disminución del apetito del neonato en relación al uso de Carbamazepina por la madre. Estas reacciones pueden ser el síndrome de abstinencia neonatal.

Las mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Carbamazepina y durante dos semanas después de la administración de la última dosis. Debido a la inducción enzimática, la Carbamazepina puede hacer ineficaz el efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen estrógeno y/o progesterona. Por tanto, se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben usar otros métodos anticonceptivos durante el tratamiento con Carbamazepina.

Lactancia

Carbamazepina pasa a la leche materna (aproximadamente 25 a 60% de las concentraciones plasmáticas). Se evaluarán los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño. Las madres que toman Carbamazepina pueden amamantar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (por ejemplo: somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).

Se han notificado algunos casos de hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a la Carbamazepina antes de nacer y durante la lactancia. Por lo tanto, los bebés alimentados con leche materna de madres tratadas con Carbamazepina deben controlarse cuidadosamente para evitar efectos adversos hepatobiliares.

Fertilidad

Ha habido informes de casos raros de alteración de la fertilidad masculina (espermatogénesis anormal con disminución del recuento de espermatozoides y/o motilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La Carbamazepina actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves son las que pueden aparecer en sangre, piel y faneras, las hepáticas y en el sistema cardiovascular. Especialmente al inicio del tratamiento con Carbamazepina, si la dosis es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, por ejemplo: efectos adversos sobre el SNC (mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.

Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC

puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en ensayos clínicos ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Raros: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.

Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de la desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), todas ellas en diferentes combinaciones. Asimismo pueden verse afectados otros órganos (por ejemplo: pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

Muy raras: reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética, llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.

Muy raras: galactorrea, ginecomastia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: deficiencia de folato, disminución del apetito.

Muy raras: porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda)

Trastornos psiquiátricos

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

Muy raras: activación de la psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: ataxia, mareo, somnolencia.

Frecuentes: diplopía, cefalea.

Poco frecuentes: movimientos involuntarios anormales (por ejemplo: temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.

Raras: discinesia, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (por ejemplo: disartria) coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, paresia.

Muy raras: síndrome neuroléptico maligno, meningitis aséptica con mioclonos y eosinofilia periférica, disgeusia.

Trastornos oculares

Frecuentes: trastornos de la acomodación (por ejemplo: visión borrosa).

Muy raras: opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: trastornos del oído, por ejemplo: *tinnitus*, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.

Trastornos cardíacos

Raras: trastornos de la conducción cardíaca.

Muy raras: arritmias, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.

Trastornos vasculares

Raras: hipertensión o hipotensión

Muy raras: colapso circulatorio, embolismo por ejemplo: embolismo pulmonar, tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: hipersensibilidad pulmonar caracterizada por ejemplo: fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: vómitos, náuseas.

Frecuentes: boca seca.

Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento.

Raras: dolor abdominal.

Muy raras: pancreatitis, glositis, estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras: hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.

Muy raras: fallo hepático, hepatitis granulomatosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: urticaria, que pueden ser graves, dermatitis alérgica.

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa.

Raras: *lupus* eritematoso sistémico, prurito, síndrome de Stevens-Johnson en países asiáticos.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y eritema nodoso, alteraciones de pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: debilidad muscular.

Muy raras: trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxi-colecalciferol sanguíneo), que puede dar lugar a osteomalacia, osteoporosis; artralgia, mialgia, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinario

Muy raras: nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (por ejemplo: albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea y creatinina sanguínea), retención urinaria, aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: disfunción sexual / disfunción eréctil, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de espermatozoides y/o motilidad).

Trastornos generales

Muy frecuentes: fatiga

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de gamma-GT (debido a inducción enzimática hepática), normalmente sin relevancia clínica.

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Poco frecuentes: aumento de las transaminasas.

Muy raras: presión intraocular elevada, niveles elevados en sangre de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos, pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina total, triyodotironina) y aumento de la hormona estimulante de tiroides sanguínea, normalmente sin manifestaciones clínicas

* En algunos países asiáticos se han notificado con frecuencia rara.

Reacciones adversas adicionales de informes espontáneos y de los casos descritos en la literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia poscomercialización con Carbamazepina a través de informes de casos espontáneos y de casos descritos en bibliografía. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia por lo tanto, se desconoce su clasificación. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones

Reactivación de la infección del virus del herpes 6 humano.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Insuficiencia de la médula ósea.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación, deterioro de la memoria, trastornos gastrointestinales, colitis.

Trastornos del sistema inmunológico

Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), queratosis liquenoide, onicomadesis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Fractura.

Exploraciones complementarias

Disminución de la densidad ósea.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas (asociados con el tratamiento con Carbamazepina que produce ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional, sedación).

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al SNC, sistema cardiovascular, aparato respiratorio y la mayoría corresponden a las reacciones adversas enumeradas anteriormente.

Sistema nervioso central

Depresión del SNC; desorientación, disminución del nivel de conciencia, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclono, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular

Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope en asociación con paro cardíaco.

Tracto gastrointestinal

Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Sistema musculoesqueléticos

Se han notificado casos de rhabdomiolisis asociados con la toxicidad de Carbamazepina.

Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación acuosa debida a un efecto de la Carbamazepina semejante al de la hormona antidiurética.

Datos de laboratorio

Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatin fosfoquinasa muscular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, y se basa fundamentalmente en medidas de soporte, administración de dosis repetidas de carbón activado y mantenimiento de la vía aérea pudiendo requerir el ingreso hospitalario.

Se determinarán los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación por Carbamazepina y determinar el grado de sobredosis.

Se realizará una evacuación del contenido gástrico, lavado gástrico y administración de dosis repetidas de carbón activado para evitar una absorción retardada de Carbamazepina que pudiera ocasionar una recaída del paciente. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La hemodiálisis es el tratamiento eficaz para el tratamiento por sobredosis con Carbamazepina. Se deberá prever una recaída o agravamiento de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a una absorción retardada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

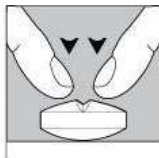
- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna). Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.*

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 50, 60, 500 y 1000 Comprimidos redondos, ranurados, grabados con la sigla ACT en una de sus caras y el logo Bagó en la otra, color blanco, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario Exclusivo.

ANTE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE FRACCIONAR EL COMPRIMIDO, PROCEDER DE LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una superficie rígida y plana, y presionar a ambos lados de la ranura hasta lograr el corte.



Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, ACTINERVAL DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / infoproducto@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 39.586.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T: <http://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.



Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Administración: Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Pcia. de Buenos Aires. Tel.: (0221) 425-9550/54.



HRYCIUK Nadina
CUIL 27205366208



ECHEVERRIA Paula Fernanda
CUIL 27177154259



Ética al servicio de la salud



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-59804152- BAGO -Prospectos - Certificado N39.586

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.12.21 11:00:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.12.21 11:00:25 -03:00