



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **1403**

BUENOS AIRES,

01 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014747-12-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CONFORMAL 100 / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES 100 mg, autorizado por el Certificado N° 44.707.

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

Que a fojas 223 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

S,

①

M



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 1403

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 175 a 222, desglosando de fojas 175 a 190, para la Especialidad Medicinal denominada CONFORMAL 100 / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS MASTICABLES 100 mg, propiedad de la firma IVAX ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 44.707 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-014747-12-5

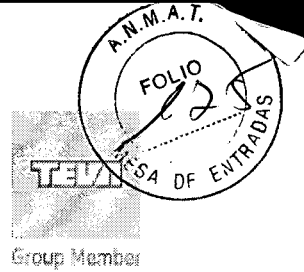
DISPOSICIÓN N° 1403

nc

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



1403



PROYECTO DE PROSPECTO ADJUNTO AL ENVASE DE VENTA

INDUSTRIA ISRAELI

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**CONFORMAL 100
CARBAMAZEPINA**

Comprimidos masticables

FORMULA

Cada comprimido masticable contiene:

Carbamazepina	100.000 mg
Lactosa (hidratada)	117.120 mg
Sacarosa	131.100 mg
Almidón pregelatinizado	64.000 mg
Celulosa de etilo	8.800 mg
Glicerina	1.000 mg
Sodio croscarmelosa	8.000 mg
Dióxido de silicio coloidal	2.000 mg
Estearato de magnesio	2.000 mg
Saborizante artificial de cereza 594 S.D	2.200 mg
Almidón	4.600 mg
Goma arábiga	3.220 mg
FD&C Red #40	0.368 mg

ACCION TERAPEUTICA

Anticonvulsivo. Antineurálgico.
Código ATC: N03AF

INDICACIONES

Epilepsia

La carbamazepina está indicada para su uso como un fármaco anticonvulsivo. Se ha derivado evidencia que apoya la eficacia de la carbamazepina como un anticonvulsivo de estudios controlados de fármacos activos en que se inscribieron pacientes con los siguientes tipos de crisis:

1. Crisis parciales con sintomatología compleja (psicomotora, lóbulo temporal) Los pacientes con este tipo de crisis parecen mejorar en mayor medida que aquellos con otros tipos de crisis.
2. Crisis tónico-clónicos generalizados (grand mal)
3. Patrones mezclados de crisis que incluyen las anteriores, u otras crisis parciales o generalizadas. Las convulsiones de ausencias (petit mal) no parecen poder controlarse con carbamazepina (ver **PRECAUCIONES, General**).

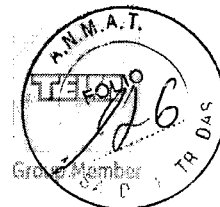
Neuralgia Trigeminal

La carbamazepina está indicada en el tratamiento del dolor asociado con la neuralgia trigeminal real. También se han reportado buenos resultados en la neuralgia glosofaríngea.

Este fármaco no es un simple analgésico y no debe usarse para aliviar dolores o

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



molestias triviales.

En estudios clínicos controlados, se ha demostrado que la carbamazepina es efectiva en el tratamiento de crisis psicomotoras y crisis de grand mal, así como de la neuralgia trigeminal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

La carbamazepina ha demostrado tener propiedades anticonvulsivas en ratas y ratones con convulsiones inducidas eléctrica y químicamente. Parece actuar reduciendo las respuestas polisinápticas y bloqueando la potenciación post-tetánica. La carbamazepina reduce en gran medida o elimina completamente el dolor inducido por la estimulación del nervio infraorbital en gatos y ratas. Deprime el potencial talámico y los reflejos bulbares y polisinápticos, incluyendo el reflejo linguomandibular de los gatos. La carbamazepina no está relacionada químicamente con otros anticonvulsivos u otros fármacos utilizados para controlar el dolor de la neuralgia trigeminal. El mecanismo de acción permanece desconocido.

El metabolito principal de la carbamazepina, carbamazepina-10, 11-epóxido, tiene actividad anticonvulsiva como se demuestra en varios modelos de convulsiones en animales in vivo. Aunque se ha postulado la actividad clínica de la epóxido, no se ha establecido la importancia de su actividad con respecto a la seguridad y eficacia de la carbamazepina.

Farmacocinética

En estudios clínicos, la suspensión de la carbamazepina, los comprimidos convencionales y los comprimidos de liberación prolongada liberaron cantidades equivalentes del fármaco a la circulación sistémica. Sin embargo, la suspensión se absorbió algo más rápido, y el comprimido de liberación extendida algo más lento, que el comprimido convencional. La biodisponibilidad del comprimido de liberación extendida fue del 89% en comparación con la suspensión. Siguiendo una pauta posológica de dos dosis al día (b.i.d.), la suspensión brinda niveles más altos de concentración máxima y niveles más bajos de concentración mínima que los obtenidos del comprimido convencional para la misma pauta posológica. Por otro lado, siguiendo una pauta posológica de tres dosis al día (t.i.d.), la suspensión de carbamazepina proporciona a niveles plasmáticos estables comparables con los comprimidos de carbamazepina administrados b.i.d., cuando administrados de manera que la dosis diaria total en mg sea igual. Siguiendo una pauta posológica b.i.d., los comprimidos de liberación extendida de carbamazepina proporciona niveles plasmáticos estables comparables con los comprimidos convencionales de carbamazepina administrados cuatro veces al día (q.i.d.), cuando son administrados de manera que la dosis diaria total en mg sea igual. La carbamazepina en sangre se une en un 76% a las proteínas plasmáticas. Los niveles plasmáticos de la carbamazepina son variables y pueden encontrarse entre 0,5 y 25 mcg/mL, sin relación aparente con la ingesta diaria del fármaco. Los niveles normales terapéuticos con adultos se encuentran entre 4 y 12 mcg/mL. En la politerapia, la concentración de carbamazepina y fármacos concomitantes se puede aumentar o disminuir durante el tratamiento, y los efectos del fármaco pueden ser alterados (ver **PRECAUCIONES, Interacciones entre Fármacos**). Siguiendo la administración crónica por vía oral de la suspensión, los niveles plasmáticos alcanzan su máximo aproximadamente 1,5 horas más tarde, en comparación con entre 4 y 5 horas luego de la administración de comprimidos convencionales de carbamazepina, y 3 a 12 horas luego de la administración de comprimidos de liberación extendida de carbamazepina. El cociente LCF/suero es 0,22, parecido al 24% de carbamazepina desligada en suero. Debido a que la carbamazepina induce su propio metabolismo, la vida media también es variable. La autoinducción se completa luego de entre 3 y 5 semanas de seguir una pauta posológica fija. Los valores iniciales de vida media varían de entre 25 a 65 horas, disminuyendo a entre 12 y 17 horas en dosis repetidas. La carbamazepina se metaboliza en el hígado. Se identificó al citocromo P450 3A4 como la principal isoforma responsable de la formación de carbamazepina-10, 11-epóxido a partir de la


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

carbamazepina. Luego de la administración por vía oral de C₁₄-Carbamazepina, se encontró el 72% de la radioactividad administrada en la orina y el 28% en las heces. Esta radioactividad urinaria estaba compuesta en gran medida de metabolitos hidroxilados y conjugados, con solo un 3% de carbamazepina sin cambios.

Los parámetros farmacocinéticos de la disposición de la carbamazepina son parecidos en niños y adultos. Sin embargo, hay una pobre correlación entre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y la dosis de carbamazepina en niños. La carbamazepina se metaboliza más rápidamente a carbamazepina-10, 11-epóxido (un metabolito que se ha demostrado es equipotente a la carbamazepina como un anticonvulsivo en pruebas con animales) en los grupos de edad más jóvenes que en adultos. En niños menores de 15 años, hay una relación inversa entre la relación CBZ-E/CBZ y la edad en aumento (en un informe de 0,44 en niños menores de 1 año y hasta 0,18 en niños de entre 10 y 15 años de edad).

Los efectos de la raza y el sexo en la farmacocinética de la carbamazepina no se han evaluado sistemáticamente.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

(Ver tabla mas abajo)

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

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

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

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

Niños menores de 6 años - Inicio: 10/20 mg/kg/día 2 o 3 veces por día. Incrementar la dosis de forma semanal hasta alcanzar una respuesta clínica satisfactoria administrados 3 o 4 veces por día. Mantenimiento: Normalmente, la respuesta clínica óptima se alcanza con dosis diarias menores a 35 mg/kg. Si no se ha alcanzado una respuesta clínica satisfactoria, se deberán medir los niveles plasmáticos para determinar si están o no dentro del rango terapéutico. No se puede hacer recomendación alguna en cuando a la seguridad de la carbamazepina para su uso en dosis mayores a los 35 mg/kg/24 horas.

Terapia combinada: La carbamazepina puede utilizarse por sí sola o con otros anticonvulsivos. Cuando se agrega a una terapia anticonvulsiva preexistente, el fármaco deberá agregarse gradualmente mientras se mantienen o disminuyen gradualmente los otros anticonvulsivos, a excepción de la fenitoína, que puede necesitar aumentarse (ver PRECAUCIONES, Interacciones Medicamentosas, y Uso durante el Embarazo, Efectos Teratogénicos, Embarazo categoría D).

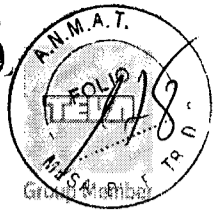
Neuralgia del trigémino: Dosis Inicial: En el primer día, 100 mg dos veces al día para una dosis diaria total de 200 mg. Esta dosis diaria puede aumentarse en hasta 200 mg/día utilizando incrementos de 100 mg cada 12 horas según sea necesario para alcanzar el efecto terapéutico deseado. No exceda los 1200 mg diarios. Mantenimiento: Se puede mantener el control del dolor en la mayoría de los pacientes con entre 400 y 800 mg diarios. Sin embargo, algunos pacientes pueden mantenerse

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



con tan solo 200 mg diarios, mientras que otros pueden necesitar tanto como 1200 mg diarios. Al menos una vez cada 3 meses a lo largo del período de tratamiento, se deberá intentar reducir la dosis al nivel efectivo mínimo o incluso discontinuar el fármaco.

Información Posológica

Indicación	Dosis Inicial	Dosis Subsiguiente	Dosis Diaria Máxima
Epilepsia			
Menor de 6 años	10 a 20 mg/kg/día dos o tres veces al día	Aumentar semanalmente para alcanzar una respuesta clínica óptima, tres o cuatro veces al día	35 mg/kg/24 horas (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN arriba)
Entre 6 y 12 años	100 mg dos veces al día (200 mg/día)	Agregar hasta 100 mg/día en intervalos semanales, tres o cuatro veces al día	1000 mg/24 horas
Mayor de 12 años	200 mg dos veces al día (400 mg/día)	Agregar hasta 200 mg/día en intervalos semanales, tres o cuatro veces al día.	1000 mg/24 horas (12 a 15 años) 1200 mg/24 horas (> 15 años) 1600 mg/24 horas (adultos, en raras ocasiones)
Neuralgia Trigeminal	100 mg dos veces al día. (200 mg/día)	Agregar hasta 200 mg/día en incrementos de 100 mg cada 12 horas	1200 mg/24 horas

a) Comprimido = Masticable o comprimidos convencionales

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida la carbamazepina o a alguno de los excipientes. Contiene lactosa. Aquellos pacientes con condiciones hereditarias de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactosa o absorción insuficiente de glucosa galactosa no deben consumir este producto.

La carbamazepina no debe usarse en pacientes con un historial de depresión de médula ósea anterior, hipersensibilidad al fármaco, o sensibilidad conocida a cualquiera de los compuestos tricíclicos, como la amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina, etc. Asimismo, no se recomienda en el caso teórico de su uso con inhibidores de monoamino oxidasa. Antes de la administración de la carbamazepina, deberán discontinuarse los inhibidores MAO por al menos 14 días, o más si la situación clínica lo permite.

La coadministración de carbamazepina y nefazodona puede resultar en concentraciones insuficientes en plasma de nefazodona y su metabolito activo para llegar a tener un efecto terapéutico. La coadministración de carbamazepina con nefazodona está contraindicada.

ADVERTENCIAS

Reacciones Dermatológicas Serias

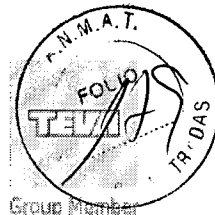
Reacciones dermatológicas serias y a veces mortales, incluyendo la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), se han informado durante el tratamiento con carbamazepina. Se estima que el riesgo de estos eventos es de alrededor de 1 a 6 de cada 10.000 usuarios nuevos en países con poblaciones mayormente caucásicas. Sin embargo, se estima que el riesgo en algunos países asiáticos es alrededor de 10 veces mayor. Se deberá discontinuar la carbamazepina al primer indicio de una erupción, a menos que la erupción claramente no esté relacionada con el fármaco. Si señales o síntomas sugieren SSJ/NET, no deberá

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



continuarse el uso de este fármaco y se deberá considerar una terapia alternativa.

SSJ/NET y el Alelo HLA-B*1502

Se ha encontrado por medio de estudios retrospectivos de control de casos que en pacientes de ascendencia china hay una fuerte asociación entre el riesgo de desarrollar SSJ/NET con el tratamiento con carbamazepina y la presencia de una variante heredada del gen HLA-B, HLA-B*1502. La ocurrencia de un mayor índice de estas reacciones en países con mayor frecuencia de este alelo sugiere que el riesgo puede ser mayor en individuos de cualquier etnia que poseen este alelo.

En poblaciones asiáticas, existen variaciones notables en la prevalencia del HLA-B*1502. Más del 15% de la población resultó positiva en Hong Kong, Tailandia, Malasia y partes de las Filipinas, en comparación con alrededor del 10% en Taiwán y 4% en China del Norte. Los asiáticos del sur, incluyendo la población de India, parece tener una prevalencia intermedia del HLA-B*1502, con un promedio de entre el 2 y el 4%, pero más alto en algunos grupos. El HLA-B*1502 está presente en < 1% de la población de Japón y Corea.

El HLA-B*1502 se encuentra mayormente ausente en individuos que no son de origen asiático (por ejemplo, caucásicos, afro-americanos, hispanicos y nativos americanos).

Antes de iniciar la terapia con carbamazepina, deberá llevarse a cabo una prueba de HLA-B*1502 en pacientes con ancestros de poblaciones en las que el HLA-B*1502 podría estar presente. Al decidir a qué pacientes evaluar, los índices brindados arriba para la prevalencia del HLA-B*1502 puede ofrecer una guía aproximada, teniendo en cuenta las limitaciones de estas cifras debido a la gran variabilidad en índices incluso dentro de un mismo grupo étnico, la dificultad de determinar la ascendencia étnica, y la probabilidad de que la ascendencia sea mixta. La carbamazepina no deberá usarse en pacientes con HLA-B*1502 a menos que los beneficios superen claramente los riesgos. Se asume que aquellos pacientes sometidos a la prueba y que dieron negativo para el alelo corren muy bajos riesgos de desarrollar SSJ/NET (ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio**).

Más del 90% de los pacientes tratados con carbamazepina que experimentarán SSJ/NET tendrán esta reacción dentro de los primeros meses de tratamiento. Esta información puede considerarse al determinar la necesidad de evaluar pacientes genéticamente en riesgo que están tomando carbamazepina en el momento.

No se ha encontrado que el alelo HLA-B*1502 prediga el riesgo de reacciones cutáneas adversas menos severas causadas por la carbamazepina, como síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o sarpullido poco serio (erupción maculopapular [EMP]).

Una cantidad limitada de evidencia sugiere que el HLA-B*1502 podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET en pacientes de ascendencia china que están tomando otros fármacos antiepilépticos asociados con SSJ/NET. Debería considerarse evitar el uso de otros fármacos asociados con SSJ/NET en pacientes con HLA-B*1502, cuando hay terapias alternativas.

La aplicación de la genotipificación del HLA-B*1502 como una herramienta de evaluación tiene limitaciones importantes y nunca debe sustituir la vigilancia clínica y el manejo apropiado del paciente. Muchos pacientes asiáticos con HLA-B*1502 tratados con carbamazepina no desarrollarán SSJ/NET, y estas reacciones aún pueden ocurrir con poca frecuencia en pacientes que no tienen el alelo HLA-B*1502 de cualquier etnia. El papel de otros posibles factores en el desarrollo y morbilidad de SSJ/NET, como por ejemplo dosis de drogas antiepilépticas (DAE), cumplimiento, medicamentos concomitantes, comorbosidades, y el nivel de monitoreo dermatológico no se ha estudiado.

Anemia Aplásica y Agranulocitosis

Los pacientes con un historial de reacciones hematológicas adversas a cualquier fármaco podrían correr gran riesgo de depresión de médula ósea.

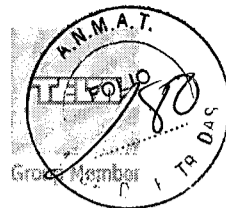
Se han informado casos de anemia aplásica y granulocitosis asociadas con el uso de Carbamazepina. Información recopilada en un estudio poblacional de control

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



demuestra que el riesgo de desarrollar estas reacciones es entre 5 y 8 veces mayor que en la población general. Sin embargo, el riesgo general de estas reacciones en la población general sin tratar es bajo, aproximadamente 6 pacientes de cada un millón de la población por año para agranulocitosis y dos pacientes de cada un millón de la población para anemia aplásica.

Aunque no son poco comunes los informes de recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas asociados con el uso de la Carbamazepina, los datos no están disponibles para estimar con exactitud su incidencia o resultados. Sin embargo, la gran mayoría de los casos de leucopenia no evolucionaron hacia las condiciones mas serias de anemia aplásica o agranulocitosis.

Debido a la baja incidencia de agranulocitosis y anemia aplásica, es poco probable que la gran mayoría de los cambios hematológicos menores observados durante el monitoreo de pacientes tratados con Carbamazepina señalen la ocurrencia de cualquiera de las dos anormalidades. Sin embargo, se deberían obtener pruebas hematológicas completas previas al tratamiento como base. Si un paciente muestra un recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas durante el tratamiento, dicho paciente deberá monitorearse de cerca. Se deberá considerar la discontinuación del fármaco en caso que se desarrolle cualquier evidencia de depresión significativa de la médula ósea.

Comportamiento e Ideación Suicida

Las drogas antiepilépticas (DAEs), incluyendo la carbamazepina, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida en los pacientes que toman estos fármacos para cualquier indicación. Los pacientes tratados con DAEs para cualquier indicación deberán supervisarse por si aparece o empeora la depresión, pensamientos o comportamiento suicida, y/o cualquier cambio inusual en el humor o en el comportamiento.

Los análisis en conjunto de 199 estudios clínicos controlados con placebo (mono terapia y complementara) de 11 DAEs demostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a una de las DAEs corrían aproximadamente el doble de riesgo (Riesgo Relativo Ajustado 1,8, 95% CI: 1,2, 2,7) de pensamientos o comportamiento suicida en comparación con pacientes asignados aleatoriamente a un placebo. En estos estudios, que tenían una duración promedio del tratamiento de 12 semanas, el índice de incidencia de comportamiento o ideación suicida entre 27.863 pacientes tratados con DAEs fue del 0,43% en comparación con el 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, representando aproximadamente un aumento de un caso de pensamiento o comportamiento suicida por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios de pacientes tratados con la droga en los estudios y ninguno entre los pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño como para permitir cualquier conclusión acerca de los efectos de la droga sobre el suicidio.

El aumento en el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con DAEs se observó tan pronto como una semana luego de comenzar el tratamiento con DAEs y persistió por la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los estudios incluidos en el análisis no se extendieron por más de 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o comportamiento suicida fue generalmente consistente entre las drogas en los datos analizados. El descubrimiento de un aumento en el riesgo con DAEs de varios mecanismos de acción en variedad de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todas las DAEs utilizadas para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente por edad (entre 5 y 100 años de edad) en los estudios clínicos analizados. La **Tabla 1** muestra el riesgo absoluto y el riesgo relativo por indicación para todas las DAEs evaluadas.



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCEÑA
Apoderado



1403

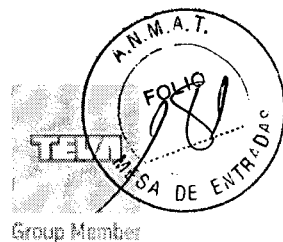


Tabla 1: Riesgo por Indicación de Drogas Antiepilépticas en los Análisis en Conjunto

Indicación	Pacientes tratados con Placebo con Eventos cada 1000 Pacientes	Pacientes tratados con Droga con Eventos cada 1000 Pacientes	Riesgo Relativo Incidencia de Eventos en Pacientes tratados con Droga/Incidencia en Pacientes tratados con Placebo	Diferencia de Riesgo: Pacientes Adicionales tratados con Droga con Eventos cada 1000 Pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	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 alto en estudios clínicos para epilepsia que en estudios clínicos para condiciones psiquiátricas u otras, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron parecidas de las indicaciones para epilepsia y condiciones psiquiátricas.

Cualquiera que considere recetar carbamazepina o cualquier otra DAE debe balancear el riesgo de pensamientos o comportamiento suicida con el riesgo de enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan DAEs están asociadas con la morbilidad y mortalidad y un aumento en el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida. En caso de que surgieran pensamientos o comportamiento suicida durante el tratamiento, la persona que receta debe considerar si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar relacionada con la enfermedad tratada.

Los pacientes, sus cuidadores y familias deberán estar informados acerca de que las DAEs aumentan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida y se deberá informarles de la necesidad de estar alertas por la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamiento suicida, o pensamientos sobre autolesión. Se deberá informar inmediatamente a los proveedores de cuidado de la salud de comportamientos dignos de preocupación

Generales

La carbamazepina ha mostrado actividad anticolinérgica leve; por lo tanto, deberá mantenerse bajo observación a los pacientes con presión intraocular elevada durante la terapia.

Debido a la relación del fármaco con otros compuestos tricíclicos, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de confusión o agitación.

Deberá evitarse el uso de la carbamazepina en pacientes con un historial de porfiria hepática (por ejemplo porfiria intermitente aguda, porfiria variegata, porfiria cutánea tarda). Se han informado ataques severos en este tipo de pacientes que estaban siendo tratados con carbamazepina. También se ha demostrado que la administración de la carbamazepina aumenta los precursores de la porfirina en roedores, un mecanismo que se cree es para la inducción de ataques agudos de porfiria.

Como sucede con toda droga antiepiléptica, la carbamazepina deberá quitarse gradualmente para minimizar el potencial de una frecuencia mayor de ataques.

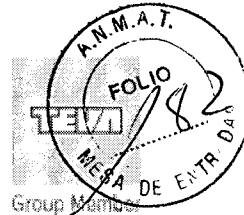
No realizar tareas peligrosas (como trepar en alturas, conducir vehículos, manejar máquinas, etc.) hasta tanto no se conozca la respuesta individual a la medicación.


IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica


IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



Uso Durante el Embarazo

Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo:

Hubo algunas pruebas de retraso del crecimiento, mortalidad embrionaria y defectos en los animales durante la administración de carbamazepina. Los hijos de madres epilépticas con epilepsia no tratada se sabe que son más propensos a los trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. La posibilidad de que carbamazepina, al igual que las principales drogas antiepilépticas aumenta el riesgo se ha informado, aunque las pruebas concluyentes de los estudios controlados con monoterapia con carbamazepina es insuficiente. Sin embargo, hay informes sobre los trastornos del desarrollo y malformaciones, como la espina bífida, por ejemplo, y también otras anomalías congénitas defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo, se han reportado en asociación con carbamazepina.

Teniendo en cuenta estos datos:

- Las mujeres embarazadas con epilepsia deben ser tratados con especial cuidado
- Si se produce un embarazo en una mujer que recibe carbamazepina, o si el problema de iniciar el tratamiento con carbamazepina se presenta durante el embarazo, los beneficios potenciales de la droga debe ser cuidadosamente sopesados contra sus posibles riesgos, especialmente en los primeros tres meses de embarazo.
- En las mujeres en edad fértil carbamazepina, siempre que sea posible, se prescribe como monoterapia, ya que la incidencia de anomalías congénitas en los hijos de mujeres tratadas con una combinación de fármacos antiepilépticos es mayor que en los de madres que recibieron los fármacos individuales como monoterapia. El uso de carbamazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales, por lo cual se recomienda el uso de otro método de barrera (ver Precauciones / Interacciones medicamentosas).
- Un mínimo de dosis efectiva se debe administrar, y monitorear los niveles plasmáticos, es recomendable.
- Los pacientes deben ser asesorados acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y la oportunidad de la detección prenatal. Las pruebas para detectar malformaciones utilizando procedimientos aceptados en la actualidad deberán considerarse parte del cuidado prenatal en mujeres embarazadas que estén recibiendo carbamazepina.

-Durante el embarazo, un tratamiento antiepiléptico eficaz no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad va en detrimento tanto de la madre y el feto.

Control y prevención:

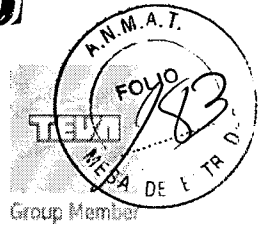
La deficiencia de ácido fólico debido a la inducción enzimática causada por la carbamazepina puede ser un factor contribuyente para la anomalía fetal. Por consiguiente, puede ser beneficioso tomar ácido fólico antes y durante el embarazo. La administración de vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas de embarazo y al recién nacido después del parto para evitar quejas de coagulación es aconsejable.

Las drogas antiepilépticas no deberían discontinuarse de manera abrupta en pacientes en quienes la droga se administra para prevenir crisis serias debido a la gran posibilidad de precipitar un estado epiléptico con hipoxia acompañante y amenaza a la vida. En casos individuales en los que la severidad y frecuencia del trastorno convulsivo son tales que la extracción de los medicamentos no significa una amenaza seria al paciente, la discontinuación del fármaco puede considerarse antes de y durante el embarazo, aunque no puede decirse con seguridad que incluso las convulsiones leves no signifiquen algún riesgo para el embrión o feto en desarrollo.

Ha habido algunos casos de convulsiones neonatales y/o depresión respiratoria asociada con el uso de Carbamazepina por parte de las madres y el uso de otros fármacos concomitantes anticonvulsivos. También se han reportado algunos casos de vómitos neonatales, diarrea, y/o alimentación disminuida asociados con el uso de la carbamazepina por parte de las madres. Estos síntomas pueden representar un síndrome de abstinencia neonatal.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



Todas las mujeres en edad fértil que deban comenzar un tratamiento con carbamazepina, deben ser advertidas de los riesgos de malformaciones en caso de embarazo, y de la necesidad de tomar medidas anticonceptivas adecuadas (métodos no hormonales) y eventual consejo genético.

Fertilidad:

Se han notificado casos muy raros de alteraciones en la fertilidad masculina y / o espermatogénesis anormal.

Uso durante la lactancia:

Carbamazepina pasa a la leche materna (alrededor de 25-60% de las concentraciones plasmáticas). Los beneficios de la lactancia materna deben ser sopesados contra la posibilidad remota de que se produzcan efectos nocivos en el lactante. Las madres que toman carbamazepina pueden amamantar a sus hijos, siempre y cuando el niño sea monitoreado por las posibles reacciones adversas (p.ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas en la piel).

PRECAUCIONES

Generales

Antes de comenzar con la terapia, se deberá hacer un examen físico detallado y revisar el historial a fondo. La carbamazepina debe usarse con cuidado en pacientes con un trastorno de crisis mixtas que incluya convulsiones de ausencia atípicas, debido a que en estos pacientes se ha asociado la Carbamazepina a un aumento en la frecuencia de convulsiones generalizadas (ver **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**).

Solo deberá recetarse la terapia luego de una evaluación crítica de la relación riesgo-beneficio en pacientes con un historial de alteraciones de la conducción cardíaca, incluyendo bloqueo cardíaco AV de segundo y tercer grado; daño cardíaco, hepático o renal; reacción hematológica adversa o hipersensibilidad a otros fármacos, incluyendo reacciones a otros anticonvulsivos; o interrupciones a tratamientos anteriores con carbamazepina.

Se ha reportado la aparición de bloqueos cardíacos AV, incluyendo bloqueos de segundo y tercer grado, luego del tratamiento con carbamazepina. Esto ocurrió mayormente, pero no únicamente, en pacientes con anomalías ECG subyacentes o factores de riesgo de alteraciones de la conducción cardíaca.

Se han reportado efectos hepáticos, desde elevaciones leves de las enzimas del hígado hasta casos raros de falla hepática (ver **REACCIONES ADVERSAS** y **PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio**) En algunos casos, los efectos hepáticos pueden progresar a pesar de la discontinuación del fármaco.

En raros casos, se han reportado reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad que pueden afectar la piel, el hígado, los órganos hemopoyéticos y el sistema linfático y otros órganos, ocurriendo entre días, semanas y meses luego de iniciar el tratamiento (ver **REACCIONES ADVERSAS, Otros** y **PRECAUCIONES, Información para Pacientes**).

Deberá considerarse la discontinuación de la carbamazepina en caso de que aparezca cualquier evidencia de hipersensibilidad.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina en pacientes que ya habían experimentado esta reacción a anticonvulsivos anteriormente, incluyendo la fenitoína y el fenobarbital. Deberá obtenerse el historial de reacciones de hipersensibilidad de un paciente y de sus familiares inmediatos. Si es positivo, se deberá ser cuidadoso al recetar la carbamazepina.

En pacientes que han exhibido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina, aproximadamente entre el 25 y el 30% de dichos pacientes puede experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

A



1403



Información para Pacientes

Se deberá hacer saber a los pacientes de los signos y síntomas tóxicos tempranos de un posible problema hematológico, así como dermatológico, hipersensibilidad o reacciones hepáticas. Estos síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, dolor de garganta, sarpullido, úlceras en la boca, propensión a desarrollar hematomas, linfadenopatía y hemorragia petequiral o purpúrica, y en caso de reacciones hepáticas, anorexia, náuseas/vómitos, o ictericia. Se deberá informar al paciente que, dado que estos signos y síntomas pueden ser señal de una reacción grave, debe informar inmediatamente a un médico de cualquier suceso. Además, se deberá informar al paciente que estos signos y síntomas deben informarse incluso si son leves o cuando aparecen luego del uso extendido.

Los pacientes, sus cuidadores y familias deberán estar informados acerca de que las DAEs, incluida la carbamazepina, aumentan el riesgo de pensamientos y comportamiento suicida y se deberá informarles de la necesidad de estar alertas por la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el humor o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o comportamiento suicida, o pensamientos sobre autolesión. Se deberá informar inmediatamente a los proveedores de cuidado de la salud de comportamientos dignos de preocupación.

Se deberá informar a los pacientes que se han reportado reacciones severas en la piel con el uso de la carbamazepina. En caso de que aparezca una reacción en la piel durante el uso de la carbamazepina, los pacientes deberán consultar inmediatamente con su médico (ver **ADVERTENCIAS**).

Es posible que la carbamazepina interactúe con algunos fármacos. Por lo tanto, se debe decir a los pacientes que informen a sus médicos del uso de cualquier otro medicamento de venta libre o con receta o productos herbolarios.

Se deberá actuar con cuidado si se toma alcohol en combinación con la terapia con carbamazepina, debido a un posible efecto aditivo sedante.

Debido a que es posible que el paciente sienta náuseas y somnolencia, se debe advertir a los pacientes de los peligros que conlleva operar maquinaria o automóviles, o participar de otras tareas potencialmente peligrosas.

Pruebas de Laboratorio

Para pacientes genéticamente en riesgo (ver **ADVERTENCIAS**), se recomienda la "tipificación HLA-B*1502". La prueba dará positivo si se detectan uno o dos alelos HLA-B*1502 y negativo si no se detectan alelos HLA-B*1502.

Deberán obtenerse como base recuentos hemáticos completos previos al tratamiento, incluyendo plaquetas y posiblemente reticulocitos y hierro sérico. Si un paciente muestra un recuento bajo de glóbulos blancos o plaquetas durante el tratamiento, dicho paciente deberá monitorearse de cerca.

Deberá considerarse la discontinuación del fármaco si aparece cualquier evidencia de una depresión significativa de la médula ósea.

Deberán realizarse evaluaciones iniciales y periódicas de la función hepática, particularmente en pacientes con un historial de enfermedades hepáticas durante el tratamiento con este fármaco dado que es posible que ocurra daño hepático (ver **PRECAUCIONES, Generales y REACCIONES ADVERSAS**). Se deberá discontinuar la Carbamazepina, según criterio clínico, si así lo indican nuevos eventos de empeoramiento clínico o evidencias de laboratorio de disfunción hepática o daño hepático o en caso de enfermedad hepática activa.

Se recomienda llevar a cabo evaluaciones iniciales y periódicas de los ojos, incluyendo lámpara de hendidura, fondo de ojo, y tonometría, dado que se ha demostrado que muchas fenotiazinas y fármacos relacionados causan alteraciones oculares.

Se recomienda llevar a cabo análisis de orina y determinaciones del BUN base y periódicas para pacientes tratados con este agente debido a que se ha observado falla renal.

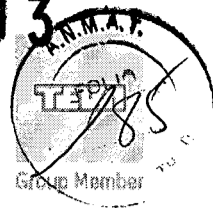
El monitoreo de los niveles sanguíneos (ver **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**) ha

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



aumentado la eficacia y seguridad de los anticonvulsivos. Este monitoreo puede resultar particularmente útil en casos que presenten un aumento dramático en la frecuencia de ataques y para la verificación del cumplimiento. Además, la medición de los niveles séricos de la droga puede ayudar a determinar la causa de toxicidad cuando se está utilizando más de un medicamento.

Concomitantemente con la administración de Carbamazepina, se ha observado una disminución en los valores de los tests de la función tiroidea.

Concomitantemente con la administración de Carbamazepina (como monoterapia o en terapia combinada), se ha observado una disminución en los valores de los tests de la función tiroidea.

Se ha reportado interferencia en algunas pruebas de embarazo.

Interacciones Medicamentosas

Han ocurrido interacciones medicamentosas significativas con medicamentos concomitantes que incluyen, entre otros, los siguientes:

Agentes que pueden afectar los Niveles Plasmáticos de Carbamazepina

Los inhibidores CYP 3A4 inhiben el metabolismo de la carbamazepina y por lo tanto pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina. Los fármacos que han demostrado aumentar, o se espera que aumenten, los niveles plasmáticos de carbamazepina incluyen:

Cimetidina, danazol, diltiazem, macrólidos, eritromicina, troleandomicina, claritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, trazodona, loxapina*, olanzapina, quetiapina*, loratadina, terfenadina, omeprazole, oxibutina, dantroleno, isoniazida, niacinamida, nicotinamida, ibuprofeno, propoxifeno, azoles (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol), acetazolamida, verapamilo, ticlopidina, jugo de pomelo, inhibidores de proteasa, valproato*.

Los inductores de la CYP 3A4 pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina. Los fármacos que han demostrado disminuir, o se espera que disminuyan, los niveles plasmáticos de carbamazepina incluyen:

Cisplatina, doxorubicina HCl, felbamato[†], fosfenitoína, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, primidona, metsuximida, teofilina, aminofilina.

Cuando se administra carbamazepina con drogas que pueden aumentar o disminuir los niveles de carbamazepina, se indica monitorear de cerca los niveles de carbamazepina y puede requerirse un ajuste de la dosis.

Anticonceptivos orales: el uso de carbamazepina puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales. Debe recomendarse a los pacientes utilizar otro método de barrera.

* niveles aumentados del activo 10,11-epóxido.

† niveles disminuidos de carbamazepina y niveles aumentados del 10,11-epóxido.

Efectos de la Carbamazepina en los Niveles Plasmáticos de Agentes Concomitantes

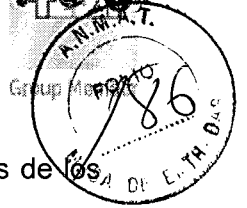
Niveles aumentados: Clomipramina HCl, fentoína, primidona.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP 3A4 y por lo tanto es posible que reduzca las concentraciones de medicamentos mayormente metabolizados por la 3A4 a través de la inducción de su metabolismo. La carbamazepina causa, o se espera que cause, niveles disminuidos de las siguientes:

Acetaminofeno, alprazolam, bupropión, dihidropiridina, bloqueadores de canales de calcio (por ejemplo la felodipina), citalopram, ciclosporina, corticoesteroides (por ejemplo la prednisolona y la dexametasona), clonazepam, clozapina, dicumarol, doxiciclina, etosuximida, everolimus, haloperidol, imatinib, itraconazol, lamotrigina, levotiroxina, metadona, metsuximida, midazolam, olanzapina, anticonceptivos hormonales orales y de otro tipo, oxcarbazepina, fensuximida, fenitoína, praziquantel, inhibidores de proteasa, risperidona, teofilina, tiagabina, topiramato, tramadol, trazodona, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo la imipramina, amitriptilina y nortriptilina), valproato, warfarina, ziprasidona, zonisamida.

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



En uso concomitante con carbamazepina, puede ser necesario ajustar la dosis de los agentes nombrados más arriba.

La coadministración de carbamazepina con nefazodona resulta en concentraciones insuficientes en plasma de nefazodona y su metabolito activo para llegar a tener un efecto terapéutico. La coadministración de carbamazepina con nefazodona está contraindicada (ver **CONTRAINDICACIONES**).

La administración concomitante de carbamazepina y litio puede aumentar el riesgo de efectos secundarios neurotóxicos.

Se ha reportado que el uso concomitante de la carbamazepina y la isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por isoniazida.

La medicación concomitante con carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede llevar a hiponatremia sintomática.

La carbamazepina puede antagonizar el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo el pancuronio).

Puede ser necesario aumentar sus dosis, y los pacientes deberán monitorearse de cerca para comprobar la recuperación de un bloqueo neuromuscular más rápido de lo esperado.

Se han reportado alteraciones en la función tiroidea en terapias de combinación con cualquier otro medicamento anticonvulsivo.

El uso concomitante de la carbamazepina con productos anticonceptivos hormonales (ejemplo, anticonceptivos de vía oral e implante subdérmicos de levonorgestrel) pueden hacer que los anticonceptivos resulten menos efectivos porque las concentraciones de plasma de las hormonas puede haber disminuido. Se han reportado casos de sangrado intermitente y embarazos no intencionales. Deberán considerarse métodos anticonceptivos alternativos o de respaldo.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteraciones de la Fertilidad

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

La carbamazepina debe, por lo tanto, considerarse como carcinogénica en ratas Sprague-Dawley. Estudios de mutagenicidad bacterial y mamífera utilizando carbamazepina produjeron resultados negativos.

La importancia de estos descubrimientos en relación al uso de la carbamazepina en humanos es, actualmente, desconocida.

Uso Durante el Embarazo

Efectos Teratogénicos

Embarazo categoría D (ver **ADVERTENCIAS**)

Trabajo de parto y Parto

El efecto de la carbamazepina en el trabajo de parto y en el parto humano es desconocido.

Lactancia

La carbamazepina y su metabolito epóxido se transfieren a la leche materna. El índice de concentración en leche materna en comparación con el plasma materno es de alrededor de 0,4 para la carbamazepina y 0,5 para el epóxido. Las dosis estimadas dadas a los recién nacidos durante el período de lactancia están en el rango de los 2 a 5 mg diarios de carbamazepina y 1 a 2 mg diarios de epóxido.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en los infantes lactantes debido a la carbamazepina, se deberá decidir entre suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

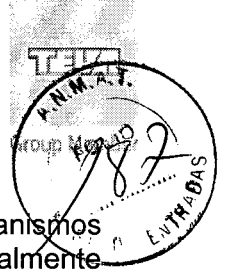
Uso Pediátrico

La evidencia sustancial de la eficacia de la carbamazepina para usar en el manejo de niños con epilepsia (ver **INDICACIONES TERAPÉUTICAS** para tipos específicos de ataque) se deriva de investigaciones clínicas llevadas a cabo en adultos y de estudios

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IVAX



en varios sistemas in vitro que apoyan la conclusión de que (1) los mecanismos patogénicos subyacentes en la propagación de convulsiones son esencialmente idénticos en adultos y niños, y (2) el mecanismo de acción de la carbamazepina al tratar convulsiones es esencialmente idéntico en adultos y niños.

Considerada en conjunto, esta información apoya la conclusión de que el rango terapéutico generalmente aceptado de carbamazepina total en plasma (es decir, entre 4 y 12 mcg/mL) es el mismo en niños y adultos.

La evidencia reunida fue principalmente obtenida del uso a corto plazo de la carbamazepina. La seguridad de la carbamazepina en niños ha sido estudiada sistemáticamente por hasta 6 meses. No existen datos de estudios clínicos en plazos más largos.

Uso geriátrico

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes geriátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Si las reacciones adversas son tan severas que se debe discontinuar el fármaco, el médico debe ser consciente que la discontinuación abrupta de cualquier droga anticonvulsiva en un paciente epiléptico receptivo puede conllevar ataques o incluso estado epiléptico con sus riesgos de muerte.

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

Las reacciones adversas más frecuentes, particularmente durante las fases iniciales de terapia, son mareos, somnolencia, inestabilidad, náuseas y vómitos. Para minimizar la posibilidad de tales reacciones, la terapia debería iniciarse con la dosis baja recomendada.

También se han reportado las siguientes reacciones adversas:

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

Cutáneas: Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (ver **ADVERTENCIA EN CAJA**), eczemas pruriginosos y eritematosos, urticaria, reacciones fotosensibles, alteraciones en la pigmentación de la piel, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y nodoso, púrpura, empeoramiento del lupus eritematoso diseminado, alopecia, y diaforesis. En ciertos casos, puede ser necesario discontinuar la terapia. Se han reportado casos aislados de hirsutismo, pero no hay una relación casual clara.

Sistema Cardiovascular: Insuficiencia cardíaca congestiva, empeoramiento de la hipertensión, hipotensión, síncope y colapso, empeoramiento de enfermedades arteriales coronarias, arritmias y bloqueo AV, tromboflebitis, tromboembolia (por ejemplo, embolia pulmonar), y adenopatía o linfadenopatía.

Algunas de estas complicaciones cardiovasculares han resultado en muerte. Se ha asociado el infarto de miocardio con otros compuestos tricíclicos.

Hígado: Anormalidades en las pruebas de función hepática, ictericia colestática y hepatocelular, muy raros casos de falla hepática.

Pancreáticas: Pancreatitis.

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

Sistema Genitourinario: Frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, oliguria con presión arterial elevada, azotemia, falla renal, e impotencia. También se han reportado albuminuria, glucosuria, BUN elevado, y depósitos microscópicos en la orina. Ha habido casos muy raros de deficiencia de fertilidad masculina y/o espermatogénesis anormal.

La atrofia testicular ocurrió en ratas que recibían carbamazepina por vía oral por entre

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



1403



4 y 12 semanas a niveles de dosis de 50 a 400 mg/kg/día. Además, las ratas que recibieron carbamazepina en su dieta por 2 años a niveles de dosis de 25, 75, y 250 mg/kg/día presentaron una incidencia relacionada con la dosis de atrofia testicular y espermatogénesis. En perros, produjo una decoloración amarronada, posiblemente un metabolito, en la vejiga urinaria a niveles de dosis de 50 mg/kg y superiores. La importancia de estos descubrimientos para los humanos es desconocida.

Sistema Nervioso: Mareos, somnolencia, problemas de coordinación, confusión, dolor de cabeza, fatiga, visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopía transitoria, problemas oculomotores, nistagmo, problemas en el habla, movimientos involuntarios anormales, neuritis periférica y parestesias, depresión con agitación, locuacidad, tinnitus, hipereacusia, síndrome neuroléptico maligno.

Ha habido informes de parálisis asociada y otros síntomas de insuficiencia vascular cerebral, pero la relación exacta de estas reacciones al fármaco no se ha establecido. Se han reportado casos aislados de síndrome maligno neuroléptico tanto con como sin el uso concomitante de drogas psicotrópicas.

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

Ojos: Se han reportado opacidades diseminadas punteadas de la lente cortical, presión intraocular elevada y conjuntivitis. Aunque no se ha establecido una relación casual directa, muchas fenotiazinas y fármacos relacionados han demostrado causar alteraciones oculares.

Sistema musculoesquelético: Dolor de articulaciones y músculos, y calambres en las piernas.

Metabolismo: Fiebre y escalofríos. Se han reportado casos de síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (ADH). Se han reportado casos de intoxicación con agua franca, con sodio sérico disminuido (hiponatremia) y confusión, en asociación con el uso de la carbamazepina (ver **PRECAUCIONES, Pruebas de Laboratorio**). Se han reportado niveles disminuidos de calcio plasmático que resulta en osteoporosis.

Otras: Se han reportado en casos raros reacciones multiorgánicas de hipersensibilidad que se manifiestan entre días y semanas o meses luego de iniciar el tratamiento. Los signos o síntomas pueden incluir, entre otros, fiebre, sarpullidos en la piel, vasculitis, linfadenopatía, afecciones que imitan el linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y pruebas de funcionamiento anormal del hígado. Estos signos y síntomas pueden ocurrir en varias combinaciones y no necesariamente al mismo tiempo. Los signos y síntomas pueden ser leves al principio. Varios órganos, incluyendo, entre otros, el hígado, la piel, el sistema inmune, los pulmones, los riñones, el páncreas, el miocardio, y el colon pueden resultar afectados (ver

PRECAUCIONES, General y PRECAUCIONES, Información para Pacientes).

Se han reportado casos aislados de un síndrome parecido al lupus eritematoso. Ha habido reportes ocasionales de niveles elevados de colesterol, colesterol HDL, y triglicéridos en pacientes que están tomando anticonvulsivantes.

Se ha reportado un caso de meningitis aséptica, acompañada de eosinofilia mioclónica y periférica, en un paciente tratado con carbamazepina en combinación con otros medicamentos. El paciente fue restituido exitosamente, y la meningitis reapareció con la reexposición a la carbamazepina.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE SUSTANCIAS

No se ha asociado evidencia alguna de potencial de abuso con la carbamazepina, y tampoco hay evidencia de dependencia psicológica o psíquica en humanos.

SOBREDOSIFICACION

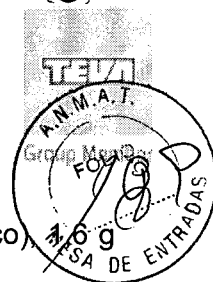
Toxicidad Aguda

Dosis letal mínima conocida: adultos, 3,2 g (una mujer de 24 años de edad murió de un paro cardíaco y un hombre de 24 años de edad murió de neumonía y encefalopatía)

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado

IVAX



hipóxica); niños, 4 g (una niña de 14 años de edad murió de un paro cardíaco, (una niña de 3 años de edad murió de neumonía por aspiración).

LD50 en animales por vía oral (mg/kg): ratones, 1100 a 3750; ratas 3859 a 4025; conejos, 1500 a 2680; conejillos de indias, 920.

Signos y Síntomas

Los primeros signos y síntomas aparecen luego de entre 1 y 3 horas. Las más destacadas son las alteraciones neuromusculares. Los trastornos cardiovasculares son generalmente más leves, y las complicaciones cardíacas severas solo ocurren cuando se han ingerido dosis muy altas (> 60 g).

Respiración: Respiración irregular, depresión respiratoria.

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

Sistema Nervioso y Músculos: Problemas de consciencia variando en severidad hasta coma profundo. Convulsiones, en especial en niños pequeños. Inquietud motora, espasmos musculares, temores, movimientos atetoides, opistótonos, ataxia, somnolencia, mareos, midriasis, nistagmo, adiadoquinesia, galismo, alteraciones psicomotoras, dismetría. Hiperreflexia inicial, seguida de hiporreflexia.

Tracto Gastrointestinal: Náuseas, vómitos.

Riñones y Vejiga: Anuria u oliguria, retención urinaria.

Datos de Laboratorio: Instancias aisladas de sobredosis han incluido leucocitosis, recuento reducido de leucocitos, glucosuria, y acetonuria. El EEG puede mostrar disritmias.

Envenenamiento Combinado: Cuando se toma alcohol, antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, o hidantoínas al mismo tiempo, los signos y síntomas de envenenamiento agudo con carbamazepina puede empeorar o modificarse.

Tratamiento

El pronóstico en casos de envenenamiento severo depende críticamente de la eliminación rápida del fármaco, que puede lograrse induciendo el vómito, lavando el estómago, y tomando las medidas apropiadas para disminuir la absorción. Si estas medidas no pueden tomarse en el momento sin correr riesgos, el paciente deberá transferirse inmediatamente a un hospital, asegurándose de que se protejan las funciones vitales. No hay un antídoto específico.

Eliminación del Fármaco: Inducción de vómitos.

Lavado gástrico. Incluso cuando han pasado más de 4 horas desde la ingestión del fármaco, el estómago deberá irrigarse repetidamente, especialmente si el paciente también ha consumido alcohol.

Medidas para Reducir la Absorción: Carbón activado, laxantes.

Medidas para Acelerar la Eliminación: Diuresis forzada.

Solo se indica la diálisis en casos de envenenamiento severo con falla renal. Se indican transfusiones de reemplazo en casos de envenenamiento severo en niños pequeños.

Depresión Respiratoria: Mantenga las vías respiratorias libres, recurra, en caso de ser necesario, a la intubación endotraqueal, respiración artificial, y administración de oxígeno.

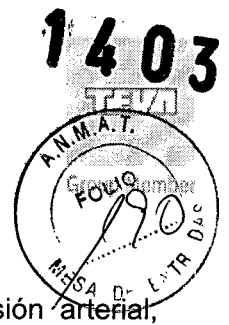
Hipotensión, Shock: Mantenga las piernas del paciente en alto y administre un expansor plasmático. Si la presión arterial no sube a pesar de las medidas tomadas para aumentar el volumen plasmático, deberá considerarse el uso de sustancias vasoactivas.

Convulsiones: Diazepam o barbitúricos.

Advertencia: El diazepam o los barbitúricos pueden empeorar la depresión respiratoria (especialmente en niños), hipotensión, y coma. Sin embargo, los barbitúricos no deberán usarse si el paciente también ha tomado fármacos que inhiben la monoamino

IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica

IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado



oxidasa ya sea en sobredosis o en terapia reciente (dentro de 1 semana).

Vigilancia: La respiración, función cardíaca (monitoreo por ECG), presión arterial, temperatura corporal, reflejos pupilares, y función renal y vesicular deberán monitorearse durante varios días.

Tratamiento de Anormalidades en el Recuento Hemático: Si se desarrolla evidencia significativa de depresión de la médula ósea, se sugieren las siguientes recomendaciones: (1) retire la droga, (2) lleve a cabo recuentos diarios del CBC, plaquetas y reticulocitos, (3) haga una aspiración de médula ósea y biopsia de trépano de inmediato y repita con la frecuencia necesaria para monitorear la recuperación.

Podrían ser de ayuda los siguientes estudios periódicos: (1) anticuerpos de glóbulos blancos y plaquetas, (2) estudios ⁵⁹Fe-ferrocínica, (3) tipificación de los glóbulos de la sangre periférica, (4) estudios citogenéticos de la médula y sangre periférica, (5) estudios de cultivo de la médula ósea por unidades formadoras de colonias, (6) electroforesis de hemoglobina para hemoglobina A2 y F, y (7) niveles de ácido fólico sérico y B₁₂.

Una anemia aplásica completamente desarrollada necesitará de monitoreo y terapia intensivos y apropiados, para lo cual deberá buscarse una consulta especializada.

CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

PRESENTACIONES

Frasco x 100 comprimidos masticables.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 44.707

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

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

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

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DE LOS NIÑOS

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

Fecha de última revisión:



IVAX ARGENTINA S.A.
ROSANA COLOMBO
FARMACÉUTICA
Directora Técnica



IVAX ARGENTINA S.A.
MARCELO NOCELLA
Apoderado