



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

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

DISPOSICIÓN Nº 3043

BUENOS AIRES, 31 MAY 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022548-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CARBAMAT / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, autorizado por el Certificado Nº 38.801.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 145 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



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

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

DISPOSICIÓN N° **3043**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 42 a 83, desglosando de fojas 42 a 55, para la Especialidad Medicinal denominada CARBAMAT / CARBAMAZEPINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.801 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

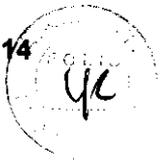
Expediente N° 1-0047-0000-022548-11-5

DISPOSICIÓN N°

nc

3043

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



PROYECTO DE PROSPECTO

CARBAMAT®
CARBAMAZEPINA
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médicas y no puede repetirse sin nueva receta médica"

COMPOSICION

Cada comprimido de **CARBAMAT®** contiene:

Carbamazepina 200,00 mg. Excipientes: Almidón glicolato de sodio 4,00 mg; Estearato de magnesio 8,00 mg; Aerosil 200 3,00 mg; Avicel PH 101 185,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N03 AF01

Antiepilépticos, agente neurotrópico y psicotrópico.

INDICACIONES

- Epilepsia - convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales.

Nota: **CARBAMAT®** no suele ser eficaz en las ausencias (petit mal) y convulsiones mioclónicas. Por otra parte, la evidencia anecdótica sugiere que puede ocurrir exacerbación de crisis convulsivas en pacientes con ausencias atípicas.

- Dolor paroxístico de la neuralgia del trigémino.
- Para la profilaxis de la psicosis maniáco-depresiva en pacientes que no responden a la terapia con litio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Como un agente antiepiléptico su espectro de actividad abarca: crisis convulsivas parciales (simples y complejas), con o sin generalización secundaria, crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas, así como combinaciones de estos tipos de crisis.

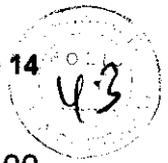
El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de **CARBAMAT®**, sólo ha sido parcialmente dilucidado. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Es concebible que la prevención del disparo repetido de potenciales de acción dependientes de sodio en las neuronas despolarizadas a través del bloqueo de los canales que usan sodio y dependientes de voltaje de sodio pueda ser su mecanismo de acción principal.

Mientras que la reducción de la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales puede ser responsable de los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y la noradrenalina podrían ser responsables de las propiedades antimaníacos de carbamazepina.

Propiedades farmacocinética

Absorción

La carbamazepina se absorbe casi por completo, pero de manera relativamente lenta desde los comprimidos. Los comprimidos convencionales producen concentraciones plasmáticas máximas medias de la sustancia inalterada dentro



de las 12 horas tras una dosis oral única. Después de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina (comprimidos) la concentración plasmática máxima media de carbamazepina inalterada en el plasma es de aproximadamente 4,5 µg/ml. Se ha demostrado que la biodisponibilidad de carbamazepina en varias formulaciones orales se encuentra entre 85-100%.

La ingestión de alimentos no tiene influencia significativa en la tasa y el grado de absorción, independientemente de la forma de dosificación de carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en el estado de equilibrio se alcanzan en aproximadamente 1-2 semanas, dependiendo individualmente a la autoinducción por carbamazepina y la heteroinducción por otros fármacos inductores de enzimas, así como del estado de pre-tratamiento, la dosificación y duración del tratamiento.

Diferentes preparaciones de carbamazepina pueden variar en la biodisponibilidad; para evitar el efecto reducido o riesgo de las convulsiones intermitentes o efectos secundarios excesivos, puede ser prudente evitar el cambio de formulación.

Distribución

La carbamazepina se une a las proteínas de suero en un grado del 70-80%. La concentración de la sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y la saliva refleja la porción no unida a las proteínas en el plasma (20-30%). Se encontró que las concentraciones en leche materna son equivalentes al 25-60% de los niveles plasmáticos correspondientes.

La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Asumiendo la absorción completa de la carbamazepina, el volumen aparente de distribución varía desde 0,8 hasta 1,9 l/kg.

Biotransformación

La carbamazepina se metaboliza en el hígado, donde la vía epóxido de biotransformación es la más importante, produciendo el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales.

La 3A4 ha sido identificada como la principal isoforma del citocromo P450 responsable de la formación de carbamazepina 10,11-epóxido a partir de carbamazepina. La epóxido hidrolasa microsomal de humanos ha sido identificada como la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol a partir de carbamazepina-10,11 epóxido. 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan es un metabolito de menor importancia relacionado con esta vía. Después de una dosis oral única de carbamazepina alrededor del 30% aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.

Otras vías de biotransformación importantes para carbamazepina conducen a varios compuestos monohidroxilados, así como al N-glucurónido de carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

La vida media de eliminación de carbamazepina inalterada promedia aproximadamente 36 horas después de una dosis oral única, mientras que tras la administración repetida está en un promedio de sólo 16-24 horas (auto-inducción del sistema de la monooxigenasa hepática), dependiendo de la duración de la medicación. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos inductores de enzimas (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital), se han encontrado valores de vida media promedio de 9-10 horas.

La vida media de eliminación de los metabolitos 10, 11-epóxido de en el plasma es de alrededor de 6 horas después de dosis orales del propio epóxido.

Después de la administración de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina, el 72% se excreta en la orina y el 28% en las heces. En la orina,

aproximadamente el 2% de la dosis se recupera como fármaco inalterado y aproximadamente el 1% como el metabolito cativo 10,11-epóxido.

Características en los pacientes

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de carbamazepina consideradas como "rango terapéutico" varían considerablemente interindividualmente; para la mayoría de los pacientes ha sido reportado un rango entre 4-12 µg/ml correspondiente a 17-50 µmol/l. Concentraciones de carbamazepina 10, 11-epóxido (metabolito farmacológicamente activo): alrededor del 30% de los niveles de carbamazepina.

Debido a la eliminación aumentada de la carbamazepina, los niños pueden requerir dosis más altas de carbamazepina (en mg/kg) que los adultos para mantener las concentraciones terapéuticas.

No hay ninguna indicación de farmacocinética alterada de la carbamazepina en pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes.

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética de la carbamazepina en pacientes con deterioro de la función hepática o renal.

Datos pre-clínicos de seguridad

En ratas tratadas con carbamazepina durante dos años, se encontró que la incidencia de tumores en el hígado fue mayor. La importancia de estos hallazgos en relación con el uso de la carbamazepina en humanos es, en la actualidad, desconocida. Los estudios de mutagenicidad en bacterias y mamíferos produjeron resultados negativos.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

CARBAMAT[®] se administra por vía oral, generalmente en dos o tres dosis divididas. **CARBAMAT**[®] se puede tomar durante, después o entre las comidas con un poco de líquido, por ejemplo, un vaso de agua.

Antes de decidir iniciar el tratamiento, los pacientes de origen chino Han y tailandés deben, siempre que sea posible, ser examinados para detectar HLA-B*1502 dado que este alelo predice fuertemente el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson grave asociada con carbamazepina (ver Advertencias y Precauciones).

Epilepsia:

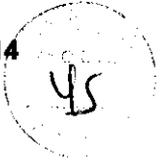
Adultos: Se aconseja que con **CARBAMAT**[®], se utilice un esquema de dosificación de incremento gradual y que éste se ajuste para adaptarse a las necesidades de cada paciente. Puede ser útil monitorear la concentración plasmática de carbamazepina para establecer la dosis óptima (ver Farmacocinética, Advertencias y Precauciones e Interacciones).

CARBAMAT[®] debe tomarse en un número de dosis divididas aunque inicialmente se recomienda 100 a 200 mg una vez o dos veces al día. Esto puede ser seguido por un aumento lento hasta que se obtenga la mejor respuesta, a menudo 800 a 1200 mg al día. En algunos casos, pueden ser necesario 1600 mg o incluso 2000 mg diarios.

Ancianos: Debido a la posibilidad de interacciones farmacológicas, la dosis de **CARBAMAT**[®] debe ser seleccionada con precaución en pacientes ancianos.

Niños: Se aconseja que con **CARBAMAT**[®], se utilice un esquema de dosificación de incremento gradual y que éste se ajuste para adaptarse a las necesidades de cada paciente. Puede ser útil monitorear la concentración plasmática de carbamazepina para establecer la dosis óptima, (ver Farmacocinética, Advertencias y Precauciones e Interacciones).

Dosis habitual 10-20 mg/kg de peso corporal al día tomados en varias dosis divididas.



CARBAMAT[®] comprimidos no es recomendable para niños muy pequeños.

1-5 años: 1-2 comprimidos x 200 mg por día, cuando corresponda

5-10 años: 2-3 comprimidos x 200 mg al día, a tomar en dosis divididas.

10-15 años: 3-5 comprimidos x 200 mg al día, a tomar en varias dosis divididas.

Siempre que sea posible, los agentes antiepilépticos deben ser prescritos como el único agente antiepiléptico, pero si se utilizan en politerapia se recomienda el mismo patrón de incremento de dosificación.

Cuando **CARBAMAT**[®] se añade a la terapia antiepiléptica existente, esto debe hacerse de forma gradual mientras se mantiene o, si es necesario, se adapta la dosificación de los otro(s) antiepiléptico(s) (ver Interacción con otros Medicamentos y otras formas de Interacción).

Neuralgia del trigémino:

Elevar lentamente la dosificación inicial de 200-400 mg al día (100 mg dos veces al día en pacientes de edad avanzada) hasta que se alcance el alivio del dolor (normalmente a 200 mg 3-4 veces al día). En la mayoría de los pacientes una dosificación de 200 mg 3 o 4 veces al día es suficiente para mantener un estado libre de dolor. En algunos casos, puede requerirse una dosis de 1600 mg diarios de **CARBAMAT**[®]. Sin embargo, una vez que el dolor está en remisión, la dosis debe ser reducida gradualmente al nivel de mantenimiento más bajo posible.

Para la profilaxis de la psicosis maníaco-depresiva en pacientes que no responden a la terapia con litio:

Dosis inicial de comienzo de 400 mg al día, en dosis divididas, aumentando gradualmente hasta que los síntomas se controlen o se alcance un total de 1600 mg en dosis divididas. El rango de dosis habitual es de 400-600 mg al día, administrado en dosis divididas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a carbamazepina o a fármacos relacionados estructuralmente (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.

Los pacientes con bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de médula ósea o antecedentes de porfiria hepática (por ejemplo, porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).

El uso de **CARBAMAT**[®] no se recomienda en combinación con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han asociado agranulocitosis y anemia aplásica con **CARBAMAT**[®], sin embargo, debido a la muy baja incidencia de estas enfermedades, las estimaciones significativas de riesgo para **CARBAMAT**[®] son difíciles de obtener. El riesgo total de la población en general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón por año para la anemia aplásica.

Ocasionalmente a frecuentemente se produce disminución del recuento de plaquetas en la sangre o glóbulos blancos en asociación con el uso de **CARBAMAT**[®]. No obstante, deben obtenerse recuentos sanguíneos, incluyendo plaquetas y posiblemente reticulocitos y hierro sérico, en las condiciones iniciales, y luego periódicamente.

Los pacientes y sus familiares deben ser conscientes de los primeros signos y síntomas tóxicos indicativos de un problema hematológico potencial, así como síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si se producen reacciones

tales como fiebre, dolor de garganta, erupción, úlceras en la boca, moretones de fácil aparición, hemorragia petequias o púrpura, el paciente debe consultar a su médico inmediatamente.

Si el recuento de glóbulos blancos o plaquetas es definitivamente bajo o disminuye durante el tratamiento, el paciente y el recuento sanguíneo completo deben ser estrechamente monitorizados (ver Reacciones Adversas). Sin embargo, el tratamiento con **CARBAMAT**[®] debe suspenderse si el paciente presenta leucopenia, la cual es grave, progresiva o acompañada de manifestaciones clínicas, por ejemplo, fiebre o dolor de garganta. **CARBAMAT**[®] también se debe suspender si se presenta cualquier evidencia de depresión significativa de médula ósea.

Deben realizarse pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento y después periódicamente, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. El medicamento debe ser retirado inmediatamente en casos de disfunción hepática agravada o enfermedad hepática aguda.

Algunas pruebas de función hepática en pacientes tratados con carbamazepina pueden encontrarse alteradas, sobre todo la gamma glutamil transferasa. Esto se debe probablemente a la inducción de las enzimas hepáticas. La inducción de enzimas también puede producir un aumento modesto de la fosfatasa alcalina. Estos aumentos de la capacidad de metabolización hepática no son una indicación para la retirada de la carbamazepina.

Las reacciones hepáticas severas con carbamazepina son muy raras. El desarrollo de signos y síntomas de disfunción hepática o enfermedad hepática activa debe ser urgentemente evaluado y el tratamiento con **CARBAMAT**[®] suspendido en espera del resultado de la evaluación.

Se han informado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no es conocido y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor para carbamazepina.

Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y comportamiento suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos para buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Se han informado muy raramente reacciones dermatológicas graves, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET: también conocida como síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ) con carbamazepina. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden requerir hospitalización, ya que estas condiciones pueden ser potencialmente mortales y mortales. La mayor parte de casos de SSJ/NET aparecen en los primeros meses de tratamiento con carbamazepina. Si aparecen signos y síntomas sugestivos de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, SSJ, síndrome de Lyell/NET), **CARBAMAT**[®] debe ser retirado de inmediato y debe considerarse una terapia alternativa.

HLA-B*1502 en individuos de origen chino Han y tailandés ha demostrado estar asociado fuertemente con el riesgo de desarrollar síndrome Stevens-Johnson (SSJ) cuando se tratan con carbamazepina. Siempre que sea posible, estos individuos deben ser examinados para detectar este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Si estas personas dan positivo, no se debe iniciar el uso de carbamazepina a menos que no haya otra opción terapéutica.

Los pacientes son examinados y se encuentran que son negativos para HLA-B*1502 tienen un bajo riesgo de SSJ, aunque todavía pueden ocurrir reacciones muy raramente.

No se sabe con certeza si todos los individuos con ascendencia del sureste asiático están en riesgo debido a la falta de datos.

El alelo HLA-B*1502 no ha mostrado estar asociado a SSJ en la población caucásica.

También pueden ocurrir reacciones leves en la piel por ejemplo, exantema macular aislado o maculopapular, y en su mayoría son transitorias y no peligrosas. Por lo general desaparecen en unos pocos días o semanas, ya sea durante el curso continuo de tratamiento o después de una disminución en la dosis. Sin embargo, ya que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de reacciones más graves de la piel de leve reacción transitoria, el paciente debe mantenerse bajo vigilancia estrecha dando consideración a la retirada inmediata del fármaco en caso de que la reacción empeore con el uso continuo.

No se ha encontrado que el alelo HLA-B*1502 pronostique el riesgo de reacciones cutáneas adversas menos graves de carbamazepina, tales como el síndrome de hipersensibilidad anticonvulsivante o erupción cutánea no grave (erupción maculopapular).

La carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar la piel, el hígado (incluyendo los conductos biliares intrahepáticos), órganos hematopoyéticos y el sistema linfático u otros órganos, ya sea individualmente o en conjunto en el contexto de una reacción sistémica (ver Reacciones Adversas). En general, si se presentan signos y síntomas sugestivos de reacciones de hipersensibilidad, **CARBAMAT**[®] debe ser retirado inmediatamente.

Los pacientes que han mostrado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina deben ser informados de que el 25-30% de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.

Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y fenitoína.

CARBAMAT[®] debe usarse con precaución en pacientes con crisis mixtas que incluyen ausencias, ya sean típicas o atípicas. En todas estas condiciones, la carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. En caso de exacerbación de las convulsiones, **CARBAMAT**[®] debe ser discontinuado.

Puede ocurrir un aumento en la frecuencia de los ataques durante la transición de una formulación oral a supositorios.

*La interrupción brusca de **CARBAMAT**[®] puede precipitar ataques:*

Si el tratamiento con **CARBAMAT**[®] debe ser retirado abruptamente, el cambio a otro fármaco antiepiléptico debe efectuarse, si es necesario, bajo la cobertura de un fármaco adecuado (por ejemplo, diazepam i.v., rectal o fenitoína i.v.).

CARBAMAT[®] y preparados de estrógeno y/o progestágeno:

Debido a la inducción de enzimas hepáticas, la carbamazepina puede provocar el fracaso de los efectos terapéuticos de estrógenos y/o productos que contienen progestágeno. Esto puede dar como resultado una falla de la anticoncepción, la recurrencia de los síntomas o sangrado inesperado o manchado.

Los pacientes que toman **CARBAMAT**[®] y que requieren anticoncepción hormonal deben recibir una preparación que contenga no menos de 50 µg de estrógeno o debe considerarse el uso de algún método anticonceptivo alternativo no hormonal.

Aunque las correlaciones entre dosificaciones y niveles plasmáticos de carbamazepina y entre niveles plasmáticos y eficacia clínica o tolerabilidad son más bien tenues, el monitoreo de los niveles plasmáticos puede ser útil en las

siguientes condiciones: aumento drástico en la frecuencia de crisis convulsivas/verificación del cumplimiento de los pacientes, durante el embarazo; el tratamiento de niños o adolescentes, en presuntos trastornos de la absorción, cuando se sospecha toxicidad cuando se está utilizando más de un medicamento (ver Interacción con otros Medicamentos y otras formas de Interacción).

Precauciones

CARBAMAT[®] debe ser prescrito sólo después de una apreciación crítica del beneficio-riesgo y bajo vigilancia estrecha en pacientes con antecedente de daño cardíaco, hepático o renal, reacciones hematológicas adversas a otros fármacos, o cursos interrumpidos de tratamiento con **CARBAMAT**[®].

Se recomiendan análisis de orina completo y determinaciones de BUN en condiciones iniciales y periódicamente.

La carbamazepina ha mostrado una actividad anticolinérgica leve, los pacientes con presión intraocular elevada por lo tanto, debe ser advertidos y aconsejados sobre los posibles peligros.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de confusión o agitación.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es la enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo carbamazepina 10, 11-epóxido. La administración conjunta de inhibidores de CYP 3A4 puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, que podría inducir reacciones adversas. La administración concomitante de inductores de CYP 3A4 puede aumentar la tasa de metabolismo de la carbamazepina, lo que conduce a una disminución potencial del nivel de carbamazepina en suero y del efecto terapéutico.

Del mismo modo, la interrupción de un inductor de CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de carbamazepina, dando lugar a un aumento en los niveles plasmáticos de carbamazepina.

La carbamazepina es un potente inductor de CYP3A4 y otros sistemas de enzimas de fase I y fase II en el hígado, y por lo tanto puede reducir las concentraciones plasmáticas de medicamentos concomitantes metabolizados principalmente por CYP3A4 mediante inducción de su metabolismo.

La hidrolasa epóxido microsomal de humanos ha sido identificada como la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol de carbamazepina-10,11 epóxido. La administración conjunta de inhibidores de la hidrolasa epóxido microsomal de humanos puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina-10,11 epóxido.

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Isoniazida, verapamilo, diltiazem, ritonavir, dextropropoxifeno, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina; posiblemente, cimetidina, omeprazol, acetazolamida, danazol, nicotinamida (en adultos, sólo en dosis altas), trazodona, la vigabatrina, antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina), azoles (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol), loratadina, la olanzapina, el jugo de pomelo, inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo, ritonavir).

Dado que el aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina puede provocar reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de **CARBAMAT**[®] debe ajustarse en consecuencia y/o deben controlarse los niveles plasmáticos.



Fármacos que pueden elevar los niveles plasmáticos del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido:

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina-10,11-epóxido pueden dar lugar a reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosificación de **CARBAMAT**[®] debe ajustarse en consecuencia y/o los niveles plasmáticos deben controlarse cuando se utiliza concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación: quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamide y valpromida.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Fenobarbital, fenitoína y fosfenitoína, primidona o teofilina, aminofilina, rifampicina, cisplatino o doxorubicina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam u oxcarbazepina. La mefloquina puede antagonizar el efecto antiepiléptico de **CARBAMAT**[®]. La dosis de **CARBAMAT**[®] en consecuencia puede tener que ajustarse.

Se ha informado que isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o aclaramiento de carbamazepina y carbamazepina-10,11-epóxido; las concentraciones plasmáticas de carbamazepina deben ser controladas.

Los niveles séricos de carbamazepina puede reducirse por el uso concomitante del remedio herbal de San Juan (*Hypericum perforatum*).

*Efecto de **CARBAMAT**[®] sobre los niveles plasmáticos de fármacos concomitantes:*

La carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos, reducir o incluso abolir la actividad de ciertos medicamentos. La dosificación de los fármacos siguientes pueden tener que ajustarse a los requisitos clínicos: levotiroxina, clobazam, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, alprazolam, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona), ciclosporina, digoxina, doxiciclina, derivados de dihidropiridina, por ejemplo, felodipina y isradipina, indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramina, buprenorfina, metadona, paracetamol, tramadol, productos que contienen estrógenos y/o progestágenos (deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos) ver Advertencias y Precauciones, gestrinona, tibolona, toremifeno, teofilina, anticoagulantes orales (warfarina y acenocumarol), lamotrigina, tiagabina, topiramato, bupropión, citalopram, mianserina, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos (imipramina, por ejemplo, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina), clozapina, oxcarbazepina, olanzapina, quetiapina, itraconazol, imatinib y risperidona. Se ha informado que los niveles plasmáticos de fenitoína tanto han aumentado como disminuido por la carbamazepina, y ha habido informes raros de un aumento en mefenitoína plasmática.

Combinaciones que requieren una consideración especial:

Se ha reportado que el uso concomitante de carbamazepina y levetiracetam aumenta la toxicidad inducida por carbamazepina.

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

La combinación de litio y carbamazepina puede causar aumento de la neurotoxicidad, a pesar de que las concentraciones plasmáticas de litio estén dentro del rango terapéutico. El uso combinado de carbamazepina con metoclopramida o tranquilizantes mayores, por ejemplo, haloperidol, tioridazina, también puede dar como resultado un aumento de efectos secundarios neurológicos.

Debido a que la carbamazepina está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos, el uso de **CARBAMAT**[®], no se recomienda en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antes de



administrar **CARBAMAT**[®], los IMAO se deben suspender por un mínimo de 2 semanas, o más si la situación clínica lo permite.

La administración concomitante de **CARBAMAT**[®] y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede conducir a hiponatremia sintomática.

La carbamazepina puede antagonizar los efectos de relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, pancuronio). Su dosis debe aumentarse y los pacientes deben controlarse estrechamente para detectar una recuperación más rápida de lo esperado del bloqueo neuromuscular.

La carbamazepina, al igual que otros fármacos psicoactivos, puede reducir la tolerancia al alcohol. Por tanto, es aconsejable que el paciente se abstenga del alcohol.

Embarazo y Lactancia

En animales (ratones, ratas y conejos) la administración oral de carbamazepina durante la organogénesis dio lugar a aumento de mortalidad embrionaria a una dosis diaria que causó toxicidad materna (por encima de 200 mg/kg de peso corporal por día, es decir 20 veces la dosis humana usual). En la rata también hubo algunos indicios de aborto a 300 mg/kg peso corporal al día. A corto plazo los fetos de ratas mostraron retraso del crecimiento, una vez más a dosis tóxicas para la madre. No hubo evidencia de potencial teratogénico en las tres especies de animales probados, pero que, en un estudio con ratones, carbamazepina (40-240 mg/kg de peso corporal por día por vía oral) causó defectos (principalmente dilatación de ventrículos cerebrales en el 4,7% de los fetos expuestos en comparación con 1,3% en los controles).

Las mujeres embarazadas con epilepsia deben ser tratadas con cuidado especiales.

En mujeres en edad fértil **CARBAMAT**[®], siempre que sea posible, debe prescribirse como monoterapia, debido a que la incidencia de malformaciones congénitas en los hijos de mujeres tratadas con una combinación de fármacos antiepilépticos es mayor que en los de madres que reciben fármacos individuales en monoterapia.

Si las mujeres que reciben **CARBAMAT**[®] quedan embarazadas o si planean quedar embarazadas, o si el problema de iniciar el tratamiento con **CARBAMAT**[®] se presenta durante el embarazo, los beneficios potenciales del fármaco deben ser cuidadosamente sopesados contra sus posibles riesgos, particularmente en los primeros tres meses del embarazo. Se debe administrar la dosis efectiva mínima y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos.

Durante el embarazo, un tratamiento antiepiléptico eficaz no debe interrumpirse, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre y el feto.

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas con epilepsia no tratada es más propensa a trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Se ha informado la posibilidad de que carbamazepina, al igual que todos los fármacos antiepilépticos importantes, aumente el riesgo, aunque se carece de pruebas concluyentes de estudios controlados con monoterapia con carbamazepina. Sin embargo, hay informes sobre trastornos del desarrollo y malformaciones, incluyendo espina bífida, y también, se han reportado otras anomalías congénitas, por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que involucran varios sistemas del cuerpo, en asociación con **CARBAMAT**[®]. Los pacientes deben ser aconsejados sobre la posibilidad de un riesgo mayor de malformaciones y se les debe ofrecer la oportunidad de evaluación prenatal.



Se sabe que en el embarazo ocurre deficiencia de ácido fólico. Se ha reportado que los fármacos antiepilépticos agravan la deficiencia. Esta deficiencia puede contribuir a la mayor incidencia de defectos de nacimiento en la descendencia de mujeres tratadas con antiepilépticos. Por lo tanto, se han recomendado el suplemento con ácido fólico antes y durante el embarazo.

A fin de evitar trastornos de la coagulación en los hijos, también se ha recomendado que se administre vitamina K₁, a la madre durante las últimas semanas de embarazo, así como al recién nacido.

Ha habido algunos casos de convulsiones neonatales y/o depresión respiratoria asociada con el uso materno de **CARBAMAT**[®] y otros fármacos antiepilépticos. Algunos casos de vómitos neonatales, diarrea y/o disminución de la alimentación también han sido reportados en asociación con el uso de **CARBAMAT**[®] materno. Estas reacciones pueden representar un síndrome de abstinencia neonatal.

Uso durante la lactancia:

La carbamazepina pasa a la leche materna (aproximadamente 25-60% de las concentraciones plasmáticas). Los beneficios de la lactancia materna deben sopesarse frente a la remota posibilidad de que ocurran efectos adversos en el bebé. Las madres que toman **CARBAMAT**[®] pueden amamantar a sus bebés, siempre y cuando el bebé sea evaluado a los efectos de detectar posibles reacciones adversas (por ejemplo, somnolencia excesiva, reacción alérgica cutánea).

Fertilidad:

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

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

La capacidad del paciente para reaccionar puede verse afectada por los mareos y la somnolencia causados por **CARBAMAT**[®], especialmente en el inicio del tratamiento o en relación con ajustes de dosis; por lo tanto, los pacientes deben ejercer la precaución debida al conducir un vehículo u operar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Sobre todo al inicio del tratamiento con **CARBAMAT**[®], o si la dosis inicial es demasiado alta, o cuando se tratan pacientes de edad avanzada, ciertos tipos de reacciones adversas se producen con mucha frecuencia o frecuentemente, por ejemplo, reacciones adversas del SNC (mareos, cefalea, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía), alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), así como reacciones alérgicas en la piel.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis por lo general desaparecen en unos pocos días, ya sea espontáneamente o después de una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas del SNC puede ser una manifestación de una sobredosis relativa o una fluctuación significativa en los niveles plasmáticos. En tales casos, es aconsejable controlar los niveles plasmáticos y dividir la dosis diaria en dosis fraccionadas (es decir, 3-4) más pequeñas.

Las reacciones adversas se clasifican bajo encabezados de frecuencia, las más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (> 1/10) frecuentes (> 1/100, <1/10), poco frecuentes (> 1/1000, <1/100), raras (> 1/10000, <1/1, 000) y muy raras (<1/10000), incluyendo reportes aislados.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático	
<i>Muy frecuente:</i>	Leucopenia
<i>Frecuente</i>	Trombocitopenia, eosinofilia.
<i>Rara</i>	Leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico.

Muy rara	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia pura de células rojas, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tarda, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.
Trastornos del sistema inmune	
Rara:	Un trastorno de hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupciones, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de función hepática anormales y síndrome de desaparición de las vías biliares (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que ocurre en varias combinaciones. Otros órganos también pueden verse afectados (por ejemplo, hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
Muy rara:	Meningitis aséptica, con mioclonos y eosinofilia periférica, reacción anafiláctica, edema angioneurótico.
Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y osmolaridad plasmática disminuida debido a un efecto similar hormona antidiurética (ADH), llevando en casos raros a intoxicación por agua acompañada de letargia, vómitos, dolor de cabeza, confusión, trastornos neurológicos.
Muy rara:	Aumento de prolactina en la sangre, con o sin síntomas clínicos tales como galactorrea, ginecomastia, alteraciones de las pruebas de función tiroidea, disminución de la l-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triiodotironina) y aumento de hormona estimulante de la tiroides en sangre, por lo general sin manifestaciones clínicas, trastornos del metabolismo óseo (disminución de calcio plasmático y 25-hidroxi-colecalciferol sanguíneo), dando lugar a osteomalacia/osteoporosis, aumento del colesterol sanguíneo, incluyendo colesterol de HDL y triglicéridos.
Trastornos psiquiátricos	
Rara:	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, anorexia, inquietud, agresión, agitación, estado confusional.
Muy rara:	Activación de psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Mareos, ataxia, somnolencia, fatiga.
Frecuente:	Dolor de cabeza, diplopía, trastornos de acomodación (por ejemplo, visión borrosa).
Poco frecuente:	Movimientos involuntarios anormales (por ejemplo, temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
Rara:	Disquinesia orofacial, alteraciones del movimiento de los ojos, trastornos del habla (por ejemplo, disartria o dificultad para hablar), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia, debilidad muscular y parálisis
Muy rara:	Alteraciones del gusto, síndrome neuroléptico maligno
Trastornos oculares	
Muy rara:	Opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada
Trastornos del oído y el laberinto	
Muy rara:	Trastornos de la audición, por ejemplo, tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, cambio en la percepción del tono.
Trastornos cardíacos	
Rara:	Trastornos de la conducción cardíaca, hipertensión o



	hipotensión.
<i>Muy rara:</i>	Bradycardia, arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la enfermedad arterial coronaria, tromboflebitis, tromboembolismo (por ejemplo, embolia pulmonar).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy rara:</i>	Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por ejemplo, por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuente:</i>	Náuseas, vómitos.
<i>Frecuente:</i>	Sequedad de boca, puede ocurrir irritación rectal con supositorios.
<i>Poco frecuente:</i>	Diarrea, estreñimiento.
<i>Rara:</i>	Dolor abdominal
<i>Muy rara:</i>	Glositis, pancreatitis estomatitis.
Trastornos hepato biliares	
<i>Muy frecuente:</i>	Aumento de gamma-GT (debido a inducción de enzimas hepáticas), por lo general no es clínicamente significativo.
<i>Frecuente:</i>	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.
<i>Poco frecuente:</i>	Aumento de las transaminasas.
<i>Rara:</i>	Hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome de desaparición del conducto biliar, ictericia.
<i>Muy rara:</i>	Hepatitis granulomatosa. Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	
<i>Muy frecuente:</i>	Dermatitis alérgica, urticaria, que puede ser grave.
<i>Poco frecuente:</i>	Dermatitis exfoliativa y eritrodermia.
<i>Rara:</i>	Lupus eritematoso sistémico, prurito.
<i>Muy rara:</i>	Síndrome de Stevens-Johnson *, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones de fotosensibilidad, eritema multiforme y nodoso, alteraciones en la pigmentación de la piel, púrpura, acné, hiperhidrosis, pérdida de cabello, hirsutismo.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseos	
<i>Muy rara:</i>	Artralgia, dolor muscular, espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios	
<i>Muy rara:</i>	Nefritis intersticial, falla renal, insuficiencia renal (por ejemplo, albuminuria, hematuria, oliguria y urea en la sangre/azoemia), frecuencia urinaria, retención urinaria, trastornos sexuales/impotencia.
Sistema reproductivo	
<i>Muy rara:</i>	Espermatogénesis anormal (con el conteo de espermatozoides disminuye y/o motilidad).
Estudios complementarios	
<i>Muy rara:</i>	Hipogammaglobulinemia

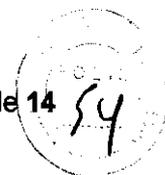
* En algunos países asiáticos también se reportan como rara. Ver también Advertencias y precauciones especiales para su uso.

SOBREDOSIS

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis que se presentan incluyen los sistemas nervioso central, cardiovascular o respiratorio.

Sistema nervioso central: Depresión del SNC, desorientación, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma, visión borrosa, trastornos del habla, disartria,



nistagmo, ataxia, disquinesia, inicialmente hiperreflexia, después hiporreflexia, convulsiones, alteraciones psicomotoras, mioclonos, hipotermia, midriasis.

Sistema respiratorio: Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular: Taquicardia, hipotensión y en ocasiones, hipertensión, alteración de la conducción con el ensanchamiento del complejo QRS, síncope en asociación con paro cardíaco.

Sistema gastrointestinal: Vómitos, retraso del vaciamiento gástrico, motilidad intestinal reducida.

Función renal: retención de orina, oliguria o anuria, retención de líquidos intoxicación por agua debida al efecto símil ADH de carbamazepina.

Hallazgos de laboratorio: Hiponatremia, posiblemente acidosis metabólica, posiblemente hiperglucemia, aumento de la creatinfosfoquinasa muscular.

Tratamiento

No hay antídoto específico.

El manejo inicial debe estar guiado por la condición clínica del paciente; ingreso al hospital. Medición de los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación con carbamazepina y determinar el tamaño de la sobredosis.

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

El retraso en la evacuación del estómago puede resultar en retraso en la absorción, lo que lleva a la recaída durante la recuperación de la intoxicación.

Atención médica de apoyo en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales:

Hipotensión: Administrar dopamina o dobutamina i.v.

Alteraciones del ritmo cardíaco: Deben tratarse en forma individual.

Convulsiones: Administrar una benzodiazepina (por ejemplo diazepam) u otro antiepiléptico, por ejemplo, fenobarbital (con precaución debido al aumento de la depresión respiratoria) o paraldehído.

Hiponatremia (intoxicación acuosa): restricción de líquidos e infusión i.v. lenta y cuidadosa de NaCl 0,9%. Estas medidas pueden ser útiles en la prevención del daño cerebral.

Se ha recomendado la hemoperfusión con carbón activado. Se ha informado que la diuresis forzada, hemodiálisis y diálisis peritoneal no son efectivas.

Se deben anticipar recaídas y empeoramiento de la sintomatología en el día 2 y 3 después de una sobredosis, debido a retraso en la absorción.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 30, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos 3 últimos de Uso Exclusivo Hospitalario.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.

1043

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.801

Elaborado en: Carlos Berg 3628/38/40/42 -3635/69/71- C.A.B.A.
AstraZeneca S.A., Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800-333-1247
Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Noviembre 2011
Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 17/11/2009: www.medicines.org.uk/emc/medicine/1328/SPC




FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155