

Nº Ref.:MT1851039/22

GZR/ETR/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17087/22

Santiago, 4 de julio de 2022

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Cynthia Valeska Peralta Medina, Responsable Técnico y D. Felipe Javier Ramírez Huerta, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1851039, de fecha de 16 de junio de 2022, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 16 de junio de 2022, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg, registro sanitario Nº F-6873/20.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2022061608237125, emitido por Tesorería General de la República con fecha 16 de junio de 2022;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg, registro sanitario Nº F-6873/20, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFATURA
Q.F. JORGE CHÁVEZ ARRUE PhD
JEFE(S) SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

Carolina Valencia Veliz

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

1.-DENOMINACIÓN

Nombre: Carbamazepina Comprimidos 200 mg
Principio activo: Carbamazepina
Forma Farmacéutica: Comprimidos

2.-PRESENTACIÓN

Cada comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg

Excipientes: De acuerdo con la última fórmula aprobada en el Registro Sanitario.

3.-CATEGORÍA

Grupo terapéutico: Anticonvulsivante.

Código ATC: N03AF01

4.-INDICACIONES

Tratamiento y profilaxis de crisis epilépticas. Tratamiento del dolor asociado a neuralgia del trigémino.

5.-DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosis usual en adultos:

- Epilepsia:
Dosis inicial: 200 mg/ 2 veces al día.
Dosis mantenimiento: 800 a 1200 mg/ día.
Dosis máxima: 1600 mg/ día.
- Neuralgia del Trigémino:
Dosis inicial: 100 mg/ 2 veces al día.
Dosis mantenimiento: 400 a 800 mg/ día.
Dosis máxima: 1200 mg/ día.



REF.: MT1851039/22

REG. ISP N°F-6873/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Dosis usual pediátrica:

- Epilepsia:

Menores de 6 años: 10 a 20 mg/kg/día en 2 a 3 tomas al día. Dosis máxima: 35 mg/kg/día.

Niños entre 6 a 12 años: 10 a 20 mg/kg/día en 3 a 4 tomas al día; si se asocia este medicamento a otro antiepiléptico las dosis se pueden reducir a 4 mg/kg/día. Dosis máxima: 35 mg/kg/día.

Se recomienda que la dosis se individualice según cada situación y que se realice un monitoreo de las concentraciones plasmáticas.

6.-FARMACOLOGÍA CLÍNICA

6.1 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la carbamazepina no se conoce con exactitud. Esta molécula estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio uso- y voltaje-dependientes es posiblemente el principal mecanismo de acción de la carbamazepina.

Por otro lado, la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar en gran medida los efectos antiepilépticos. El efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades anti maníacas de la carbamazepina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

6.2 FarmacocinéticaAbsorción.

La absorción de carbamazepina comprimidos es lenta y prácticamente completa. Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La concentración máxima (C_{max}) de carbamazepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aproximadamente 4,5 microgramos/mL.

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

Las concentraciones del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aproximadamente un 30% de los niveles de carbamazepina.

Distribución.

La carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas plasmáticas y el metabolito activo en un 50%.

La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática, además atraviesa la barrera placentaria.

Si la absorción de carbamazepina es completa, el volumen aparente de distribución (V_d) varía entre 0.8 y 1.9 L/kg.

Metabolismo.

Carbamazepina se metaboliza principalmente en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales.

El citocromo P450 3A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido.

Tras administrar una dosis oral única de carbamazepina, el 30% aproximadamente aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.

REF.: MT1851039/22

REG. ISP N°F-6873/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Eliminación.

La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras una dosis oral única es en promedio 36 horas.

En el uso concomitante con otros medicamentos inductores de la enzima hepática (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la semivida de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas. La semivida de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aproximadamente 6 horas tras una dosis oral única de epóxido.

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

6.3 Interacciones con otros fármacos

Fármacos que pueden modificar los niveles plasmáticos de carbamazepina: la dosis de Carbamazepina deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con: antibióticos macrólidos (p. ej. eritromicina), antidepresivos tricíclicos, fluoxetina, nefazodona, paroxetina, trazodona, azoles (p.ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol), olanzapina, quetiapina, ritonavir, diltiazem, verapamilo, fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes, isoniazida, corticoesteroides, anticonceptivos orales, cimetidina.

Uso concomitante no recomendado: el uso de carbamazepina no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs). Antes de administrar Carbamazepina, el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes.

Combinaciones que requieren ser consideradas:

- Se ha notificado que el uso concomitante de carbamazepina y levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la carbamazepina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

- Se ha indicado que el empleo concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.
- El uso combinado de carbamazepina y litio o metoclopramida, por un lado y de carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos (con la última combinación incluso con niveles plasmáticos "terapéuticos").
- El tratamiento concomitante de carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.
- La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (p.ej. pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada.
- El uso concomitante de carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de estos anticoagulantes, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda una estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

Interacción con alcohol: La carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol, por ello es recomendable la abstinencia alcohólica.

Interacción con exámenes de laboratorio: Se pueden ver alterados los resultados de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre (BUN), de alanina aminotransferasa sérica, bilirrubina sérica, glucosa en orina, proteínas en orina, calcio sérico y hormonas tiroideas.

REF.: MT1851039/22

REG. ISP N°F-6873/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

7.-INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN

7.1 Precauciones y Advertencias

Uso de anticonceptivos: Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de que el uso concomitante de carbamazepina con anticonceptivos hormonales puede hacer ineficaz el tratamiento hormonal. Se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales cuando se esté en tratamiento con carbamazepina.

Efectos hematológicos: Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con carbamazepina. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico.

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

Reacciones dermatológicas graves: Se debe evitar la exposición al sol, ya que la piel puede estar más sensible a la luz solar.

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

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés cuando sea posible, deben hacerse pruebas para identificar la presencia del alelo HLA-B*1502, ya que este alelo predice el riesgo grave asociado a carbamazepina de desarrollar el Síndrome de Stevens-Johnson.

Función hepática y renal: Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con carbamazepina se efectuarán controles de la función hepática especialmente en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. Por otro lado, se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de BUN al inicio del tratamiento y periódicamente después.

Capacidad para conducir máquinas: carbamazepina puede producir somnolencia, por lo que se debe tener precaución al conducir o realizar trabajos que requieran de gran alerta.

7.2 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo carbamazepina, a medicamentos estructuralmente relacionados (por ej. antidepresivos tricíclicos) o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Antecedentes de porfirias hepáticas (por ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- No se recomienda administrar carbamazepina en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

7.3 Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

- Mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deben ser tratadas con especial precaución debido a que Carbamazepina puede provocar trastornos del desarrollo y malformaciones en el feto, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas (por ejemplo, defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias).
- Se deben administrar las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos.
- El tratamiento con fármacos antiepilépticos durante el embarazo produce un déficit de ácido fólico, por ello se recomienda un tratamiento suplementario.
- Durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debe ser interrumpido dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en desmedro tanto del feto como de la madre.

REF.: MT1851039/22

REG. ISP N°F-6873/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Lactancia

Carbamazepina pasa a la leche materna (25 – 60% de las concentraciones plasmáticas). Se deben sopesar los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño (por ejemplo, somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).

8.-REACCIONES ADVERSAS

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

Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

Para clasificar la frecuencia de reacciones adversas se han utilizado los siguientes términos: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, muy raras $< 1/10.000$, frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Leucopenia.
Muy raras	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras	Hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia.
Muy raras	Reacción anafiláctica, angioedema hipogammaglobulinemia.
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH), llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Ataxia, mareo, somnolencia.
Muy raras	Síndrome Neuroléptico Maligno, eosinofilia periférica, disgeusia.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Urticaria, dermatitis alérgica.

REF.: MT1851039/22

REG. ISP N°F-6873/20

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Raras	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Stevens-Johnson.
-------	---

9.- RECOMENDACIONES EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas.

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y aparato respiratorio.

- Sistema Nervioso Central: depresión del SNC, desorientación, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma, visión borrosa, trastornos del habla.
- Aparato respiratorio: depresión respiratoria, edema pulmonar.
- Sistema Cardiovascular: taquicardia, hipotensión, síncope en asociación con paro cardíaco.

Tratamiento.

No existe un antídoto específico. El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente y se basa fundamentalmente en medidas de soporte.

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

Periodo de eficacia: No almacenar a más de 30°C.

