

Nº Ref.:MT1401830/20

GZR/VEY/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 16115/20

Santiago, 2 de julio de 2020

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Nancy Araneda Castillo, Responsable Técnico y D. Alberto Martínez Santander, Representante Legal de Laboratorio Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1401830, de fecha de 18 de junio de 2020, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 18 de junio de 2020, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg, registro sanitario Nº F-3893/15.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2020061882747291, emitido por Tesorería General de la República con fecha 18 de junio de 2020; y

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 56 de 11 de enero de 2019, 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-3893/15, concedido a Laboratorio Chile 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.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA

JEFA SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

1. Denominación:**Nombre :** Carbamazepina**Principio Activo :** Carbamazepina**Forma Farmacéutica :** Comprimidos**2. Presentación:**

Carbamazepina comprimidos 200 mg. Estuche por 20.

Cada comprimido contiene:

Carbamazepina 200mg

Excipientes c.s.

3. Fórmula:Fórmula global: $C_{15}H_{12}N_2O$

Peso molecular: 236.3

4. Categorías**Código ATC** N03AF01**Derivados de carboxamida****Anticonvulsivante. Antiepiléptico.****5. Indicaciones****Epilepsia:**

Carbamazepina se usa en el manejo preventivo de crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple, crisis epilépticas primaria o secundariamente generalizadas con componentes tónico clónico (gran mal); formas epilépticas mixtas.

Dolor neuropático:

Carbamazepina es utilizada para tratar el dolor asociado a neuralgia esencial del trigémino, neuralgia del trigémino debida a esclerosis múltiple y neuralgia del glosofaríngeo.

6. Posología

Las dosis de Carbamazepina deben ser cuidadosamente ajustadas de acuerdo a la respuesta y requerimientos individuales. Es importante comenzar la terapia con dosis bajas y luego proceder a aumentarlas paulatinamente hasta determinar la dosis mínima efectiva.

Epilepsia:

Adultos: Inicialmente 200 mg, 1-2 veces al día, e incrementar cada una dos semanas hasta la dosis óptima, habitualmente 200-400 mg cada 8-12 horas. En raras ocasiones se han administrado hasta 1.600 mg diarios.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
03 JUL 2020
N° Ref.: <u>MT1401830</u>
Firma Profesional: _____

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Niños: 10-20 mg por kg de peso al día, distribuidos en 2 o 3 tomas.

Utilizar los comprimidos de 200mg.

Hasta 1 año: 100 a 200 mg diarios.

1-5 años: 200-400 mg diarios.

6-10 años: 400-600 mg diarios.

11-15 años: 600-1.000 mg diarios.

Terapia de asociación: La carbamazepina puede utilizarse sola o asociada con otro fármaco anticonvulsivante. En el caso de la asociación, el ajuste de la dosis de carbamazepina deberá hacerse de forma gradual, manteniendo o disminuyendo los otros fármacos, salvo la fenitoína, cuya dosis podrá incrementarse.

Terapia de asociación en niños:

En los niños cuando la carbamazepina se asocia a otro antiepiléptico, las dosis se pueden reducir a 4 mg/kg/día.

Neuralgia del trigémino:

Inicialmente 200-400 mg/día e incrementar paulatinamente hasta que se instaure la analgesia (generalmente 200 mg 3-4 veces al día); posteriormente reducción gradual hasta la dosis mínima eficaz. En pacientes de edad avanzada o hipersensibles es conveniente iniciar el tratamiento con 100 mg dos veces al día.

La dosis habitual de mantenimiento es de 400-800 mg/día.

La dosis no debe exceder los 1200 mg al día.

7. Farmacología:

La acción farmacológica de la Carbamazepina, como anticonvulsivante, involucra principalmente la limitación de la propagación del impulso nervioso, por reducción del potencial de transmisión sináptica.

Carbamazepina ayuda a aliviar el dolor en neuralgias del trigémino, por reducción de la transmisión sináptica en los núcleos trigeminales. El efecto antineurálgico estaría relacionado con receptores GABA y ligado con los canales de calcio.

La Carbamazepina ha demostrado poseer también actividad antidepresiva, antipsicótica y antidiurética.

8. Farmacocinética:

Absorción: Carbamazepina es absorbida lenta y erráticamente luego de una administración oral. Los peaks en las concentraciones plasmáticas terapéuticas óptimas adecuadas para todos los pacientes, no ha sido aún determinada, las concentraciones para el efecto anticonvulsivante y alivio del dolor trigeminal son usualmente 3 – 14 mcg/ml.

Distribución: Carbamazepina es distribuida ampliamente en todo el organismo, ha sido detectada en el líquido cefalorraquídeo, cerebro, fluido duodenal, bilis y saliva. Atraviesa la placenta y se acumula en el tejido fetal, con altas concentraciones en el hígado y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

riñones, y bajas en el cerebro y pulmones. El medicamento es distribuido a la leche. La unión a proteínas es de un 75 a 90%.

Eliminación: Carbamazepina tiene una vida media relativamente larga, de 8 - 72 horas, la variabilidad se debe a que es capaz de inducir su propio metabolismo.

El destino metabólico de la Carbamazepina no ha sido completamente elucidado. La mayor vía metabólica parece ser la oxidación por las enzimas microsomales hepáticas para formar un metabolito activo el Carbamazepina 10, 11 - epóxido, el cual es casi completamente metabolizado a trans - 10,11- dihidroxi - 10, 11 - dihidrocarbamazepina; Carbamazepina puede también sufrir hidroxilación aromática para formar 2 - hidroxicarbamazepina y 3 - hidroxicarbamazepina.

Además, la droga se metaboliza formando 9- hidroximetil - 10 - carbamoil - acridan.

Carbamazepina y sus metabolitos son excretados por la orina y alrededor del 1 - 3% es excretada inalterada.

9. Información para su prescripción:**Precauciones:**

Carbamazepina puede producir efectos adversos peligrosos que principalmente consisten en alteraciones hematopoyéticas, cardiovasculares, hepáticas y renales. Cuando se ven efectos adversos serios, se debe discontinuar el uso del medicamento, pero es importante recordar que al suspender abruptamente el fármaco puede precipitar las convulsiones o estatus epilépticos.

Los pacientes deben ser cuidadosamente examinados antes de iniciar la terapia y permanecer durante todo el período de tratamiento bajo supervisión médica.

Carbamazepina puede exacerbar las convulsiones en algunos niños con desórdenes epilépticos mixtos.

Las personas que reciben este medicamento deben hacerse exámenes oculares periódicos, ya que la carbamazepina tiene actividad anticolinérgica moderada, aumentando la presión intraocular.

Caídas: El tratamiento con carbamazepina se ha asociado con ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado de confusión y sedación que puede provocar caídas y, en consecuencia, fracturas u otras lesiones.

Para los pacientes con enfermedades, afecciones o uso de medicamentos que podrían exacerbar estos efectos, una evaluación completa del riesgo de caída debe considerarse de forma recurrente para los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con carbamazepina.

Contraindicaciones:

El fármaco no debería ser administrado en pacientes con una historia previa de depresión de la médula ósea y/o hipersensibilidad al fármaco o personas que han mostrado tener sensibilidad a algunos de los antidepresivos tricíclicos. Pacientes bajo tratamiento con IMAOs. Bloqueo auriculoventricular.

Interacciones con otros fármacos:

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Carbamazepina induce el metabolismo de otros antiepilépticos, doxiciclina, haloperidol, warfarina y contraceptivos orales, corticosteroides, por inducción de las enzimas microsomales hepáticas.

Aumentan la concentración plasmática de la Carbamazepina: verapamilo, eritromicina, claritromicina, fluconazol, ketoconazol, ritonavir, fluoxetina, cimetidina, danazol, ibuprofeno, loratadina, omeprazol.

La teofilina induce el metabolismo de la Carbamazepina y viceversa.

Su uso combinado con IMAO no es recomendado, ya que estos fármacos potencian y prolongan la acción de la Carbamazepina. Por lo tanto, un período de al menos 14 días sin medicación debería observarse cuando el paciente inicia una terapia con Carbamazepina.

El uso concomitante de carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán) puede reducir las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que conlleva el riesgo de trombosis. Por lo tanto, si es necesario un uso concomitante, se recomienda un control más detallado de los signos y síntomas de trombosis.

Uso en embarazo y lactancia:

El uso de Carbamazepina durante el embarazo ha sido relacionado con efectos teratológicos. Datos epidemiológicos han sugerido que existe una asociación entre el uso de Carbamazepina durante el embarazo y ciertas anomalías congénitas como la espina bífida. Los anticonvulsivantes no deberían ser discontinuados en las mujeres embarazadas en donde el medicamento es administrado para prevenir la epilepsia mayor debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estatus epiléptico con hipoxia o amenaza de muerte para el feto en desarrollo.

En resumen, Carbamazepina debería ser administrada sólo cuando los potenciales beneficios sobrepasan los posibles riesgos a la madre y al feto. Se debe suplementar con dosis altas de ácido fólico y antes del parto, con vitamina K.

La seguridad durante la lactancia no ha sido establecida. Debido a los potenciales y serios efectos adversos para el niño que amamanta, debe decidirse, entre discontinuar el fármaco o el amamantamiento.

10. Reacciones Adversas:

~~Se presentan con relativa baja incidencia, aunque pueden revestir algunos, importancia por su gravedad.~~

~~Los efectos laterales más comunes de la Carbamazepina, usualmente en las etapas iniciales de la terapia son, vértigo, somnolencia y ataxia.~~

~~**Hematológicos:** Leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, hiponatremia, depresión de la médula ósea y púrpura.~~

~~**Cardiovasculares:** Los efectos adversos cardiovasculares (alguno de los cuales pueden ser fatales) incluyen falla cardíaca congestiva, agravamiento de la hipertensión, hipotensión, síncope y colapso, edema, tromboflebitis primaria, tromboflebitis recurrente, agravamiento de la enfermedad arterial coronaria, arritmias, bloqueo aurículo-ventricular.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

~~Hepáticos:~~ Anormalidades en los resultados de los exámenes de la función hepática, hepatitis e ictericia hepatocelular y colestásica.

~~Sistema Nervioso:~~ Mareos, vértigo, somnolencia, fatiga, ataxia, alteraciones de coordinación, confusión, dolor de cabeza, nistagmus, Visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopia transitoria, hiperacusia, alteraciones oculomotoras.

~~Sistema genitourinario:~~ frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, oliguria con aumento de la presión sanguínea, azotemia, falla renal e impotencia.

~~Sistema gastrointestinal:~~ Náusea, vómito, dolor gástrico y abdominal. Diarrea, constipación, anorexia, sequedad de la boca, glositis y estomatitis.

~~Reacciones dermatológicas y de sensibilidad:~~ Rash prurítico o edematoso, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, alteraciones en la pigmentación de la piel, necrosis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa.

Las frecuencias de eventos adversos se clasifican de acuerdo a lo siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones

Muy frecuentes: leucopenia

Frecuentes: trombocitopenia, eosinofilia.

Raras: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico.

Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria pura, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria cutánea tardía, reticulocitosis; puede desarrollarse anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunitario.

Raras: hipersensibilidad multiorgánica de tipo tardío, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y pruebas de función hepática anormales, en varias combinaciones. Otros órganos también pueden verse afectados (por ejemplo, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon)

Muy raros: meningitis aséptica acompañada de mioclonos y eosinofilia periférica, reacción anafiláctica, edema angioneurótico.

Desórdenes endocrinos

Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y disminución de la osmolaridad plasmática debido a un efecto similar a la hormona antidiurética (ADH) que puede conducir, en casos raros, a la intoxicación por agua acompañada de letargo, vómitos, dolor de cabeza, confusión, trastornos neurológicos.

Muy raros: la prolactina aumenta con o sin síntomas clínicos como galactorrea, ginecomastia, pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, generalmente sin manifestaciones clínicas, trastornos del metabolismo óseo (plasma calcio y 25-hidroxicolecalciferol disminuido) que conduce a osteomalacia / osteoporosis, aumento de los niveles de colesterol, incluidos HDL-colesterol y triglicéridos

Desórdenes psiquiátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Raras: alucinaciones (visuales y auditivas), depresión, anorexia, comportamiento agresivo, ansiedad, confusión.

Muy raro: psicosis reactiva

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos, ataxia, somnolencia, fatiga.

Frecuentes: dolor de cabeza

Poco frecuentes: movimientos involuntarios anormales (temblor, asterixis), distonía, nistagmo

Raras: discinesia orofacial, trastornos del habla (disartria, dificultad para hablar), movimientos coreiformes, neuropatía periférica, parestesia

Muy raros: disgeusia, síndrome neuroléptico maligno.

Trastornos oculares

Frecuentes: diplopía, trastornos de acomodación (p. Ej., Visión borrosa)

Raras: alteraciones oculomotoras.

Muy raros: opacidades lenticulares, conjuntivitis, aumento de la presión intraocular.

Trastornos del oído y del laberinto.

Muy raros: trastornos de la audición, como tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, cambio en la percepción del tono.

Trastornos cardíacos

Raras: trastornos de la conducción cardíaca, hipertensión o hipotensión.

Muy raros: bradicardia, arritmia, bloqueo AV con síncope, colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de enfermedad coronaria, tromboflebitis, tromboembolismo (por ejemplo, embolia pulmonar)

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.

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

Desórdenes gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: boca seca

Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento

Raras: dolor abdominal

Muy raros: glositis, estomatitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares.

Muy frecuentes: aumento de la gamma-glutamyl transferasa (GGT), generalmente sin relevancia clínica

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sérica

Poco frecuentes: transaminasas elevadas

Raras: hepatitis de tipo colestásico, parenquimal (hepatocelular) o mixto, ictericia

Muy raros: hepatitis granulomatosa, insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Muy frecuentes: dermatitis alérgica, urticaria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa, eritrodermia

Raras: lupus eritematoso sistémico, prurito.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Muy raros: síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, eritema nudoso, alteraciones en la pigmentación de la piel, púrpura, acné, hiperhidrosis, pérdida de cabello, hirsutismo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo.

Muy raros: artralgia, dolor muscular, espasmos musculares.

Hay informes de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en tratamiento a largo plazo con carbamazepina. No se ha identificado el mecanismo por el cual la carbamazepina afecta el metabolismo óseo.

Trastornos renales y urinarios.

Muy raros: nefritis intersticial, insuficiencia renal (p. Ej., Albuminuria, hematuria, oliguria y elevación de urea / azotemia en sangre), frecuencia urinaria, retención urinaria

Trastornos del sistema reproductor y de las mamas.

Muy raros: disfunción / impotencia sexual, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de espermatozoides y / o motilidad)

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento.

Frecuencia no conocida: Caída (asociada con ataxia inducida por el tratamiento con carbamazepina, mareos, somnolencia, hipotensión, estado de confusión, sedación)

11. Información Toxicológica:

Toxicidad aguda:

Manifestaciones: Una sobredosis de Carbamazepina produce mareo, ataxia, somnolencia, estupor, náusea, vómitos, intranquilidad, agitación y desorientación, tremor, movimientos involuntarios, reflejos anormales, midriasis, nistagmus, flushing, cianosis y retención urinaria. Puede desarrollarse hipo o hipertensión, coma.

Tratamiento: Consiste en inducir emesis o lavado gástrico y terapia general de soporte. Debe monitorearse el ECG, especialmente en los niños, para detectar disfunción cardíaca.

Mutagenicidad y Carcinogenicidad:

Estudios de mutagenicidad en mamíferos y bacterias no ha mostrado evidencia de problemas al respecto.

Carbamazepina ha producido un aumento dosis dependiente en la incidencia de tumor hepatocelular en ratas hembras y adenomas en células intestinales en los machos. La importancia clínica de ésta no es conocida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

12. Bibliografía:

- DRUG INFORMATION AHFS 2007. Pág. 1449- 1453.
- USP-DI DRUG INFORMATION 2004 Pag 709-716.
- BRITISH NATIONAL FORMULARY -BNF. 2007
- MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia. Pág. 295 - 298.
- Company Core Safety Information (CCSI) N° 141/07/01/20, elaborado en Enero 2020.

Rev.Jun.2020.

LABORATORIO CHILE S.A.
Santiago-Chile
www.laboratoriochile.cl

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL