PROYECTO DE PROSPECTO

Actinerval
Carbamazepina 200 mg
Comprimidos

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA

FÓRMULA
Cada Comprimido contiene: Carbamazepina 200 mg. Excipientes: Anhídrido Silícico Coloidal, Estearato de Magnesio, Carboximetil Almidón, Povidona, Propilenglicol, Celulosa Microcristalina.
Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiepiléptico, neurotrópico y psicotropo. Código ATC: N03AF01.

INDICACIONES
- **Epilepsia**

Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.
Actinerval puede indicarse tanto en monoterapia como en terapia combinada.
La Carbamazepina no suele ser efectiva en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas.

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES
Acción farmacológica
Como antiepiléptico, su espectro de acción comprende: crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de crisis epilépticas.
En ensayos clínicos se observó que la Carbamazepina administrada en régimen monoterápico a pacientes epilépticos, en particular niños y adolescentes, ejerció un efecto psicotropo, incluyendo un efecto positivo sobre los síntomas de ansiedad y depresión, así como un descenso de la irritabilidad y la agresividad. Algunos ensayos han indicado efectos equívocos o negativos sobre la capacidad cognitiva y psicomotora, dependiendo también de las dosis utilizadas. En otros estudios se han observado efectos beneficiosos sobre la atención y la capacidad cognitiva / memoria.
Como neurotropo, Carbamazepina es clínicamente efectivo en una serie de alteraciones neurológicas, por ejemplo: previene los ataques paroxísticos dolorosos en la neuralgia idiopática y secundaria del trigémino; además, se utiliza en el alivio del dolor neurogénico en diferentes procesos, incluyendo tabes dorsal, parestesias postraumáticas y neuralgia postherpética; en el síndrome de abstinencia al alcohol eleva el umbral convulsivo disminuido

y mejora los síntomas de abstinencia (por ejemplo: hiperexcitabilidad, temblor, dificultad al caminar).
Como psicotrópico, Carbamazepina ha demostrado su eficacia clínica en los trastornos afectivos, es decir, en el tratamiento de la manía aguda así como en la terapia de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), tanto administrado en monoterapia o en asociación con neurolépticos, antidepresivos o litio, en trastornos esquizoafectivos excitados y en la manía excitada en combinación con otros neurolépticos y en episodios cíclicos rápidos.
El mecanismo de acción de la Carbamazepina, sólo se ha elucidado parcialmente. La Carbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio dependientes del uso y del voltaje, es posiblemente el principal mecanismo de acción de la Carbamazepina.
Mientras que la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar en gran medida los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la Carbamazepina.

Farmacocinética

Absorción

La absorción de la Carbamazepina es relativamente lenta y prácticamente completa.
Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La concentración plasmática máxima (Cmáx) de Carbamazepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aprox. 4.5 microgramos/ml.
La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida, a pesar de las dosis de Carbamazepina.
Las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina en estado estacionario consideradas como "rango terapéutico" varían considerablemente de forma interindividual: para la mayoría de los pacientes se han comunicado rangos entre 4 a 12 microgramos/ml correspondientes a 17 a 50 micromoles/l. Las concentraciones del 10,11-epóxido de Carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aproximadamente un 30% de los niveles de Carbamazepina.
Las concentraciones plasmáticas de Carbamazepina en estado estacionario se alcanzan al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción propia de la Carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Distribución

La Carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y en la saliva refleja la porción libre (no unida a proteínas) en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática.
La Carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la Carbamazepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.

Metabolismo o biotransformación

La Carbamazepina se metaboliza en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11- transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. El citocromo P4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del 10,11-epóxido de Carbamazepina farmacológicamente activo. La hidrolasa epóxido microsomal humana ha sido identificada como el enzima responsable de la formación

de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de Carbamazepina. El 9-hidroximetil-10-carbamoilacridán es un metabolito minoritario relacionado con esta vía. Tras administrar una dosis oral única de Carbamazepina, el 30% aproximadamente aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.
Otras vías importantes para la biotransformación de la Carbamazepina dan lugar a diversos compuestos monohidroxilados y al N-glucurónido de la Carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

La vida media de eliminación de la Carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aproximadamente 36 horas; tras la administración repetida es en promedio sólo de 16-24 horas (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento. En comedicación con otros fármacos inductores de las enzimas hepáticas (por ejemplo: fenitoína, fenobarbital), la vida media de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.
La vida media de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras una dosis oral única del mismo.
La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de Carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces. En orina, aproximadamente un 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, un 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

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

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

Pacientes con alteración de las funciones hepática o renal

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

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad.
Carbamazepina es carcinógena en ratas. En ratas tratadas con Carbamazepina durante dos años, hubo un aumento en la incidencia de tumores hepatocelulares en hembras y tumores testiculares benignos en machos. Sin embargo, no hay evidencia de que estos hallazgos tengan relevancia alguna en el uso terapéutico de la Carbamazepina en los seres humanos.
La evidencia acumulada de estudios con animales indica que la Carbamazepina no tiene o tiene poco potencial teratogénico a dosis relevantes en clínica.
La administración oral de Carbamazepina durante la organogénesis a ratones, ratas y conejos provocó un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis tóxicas para las madres (más de 200

mg/kg/día, es decir, 10 a 20 veces la dosis usual en humanos). En ratas hubo abortos a dosis de 300 mg/kg/día, equivalente a 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Fetos de rata próximos a término mostraron retraso del crecimiento también a dosis tóxicas para las madres.
En un estudio en ratones, Carbamazepina a dosis de 40 a 240 mg/kg/día por vía oral, causó alteraciones, principalmente dilatación de los ventrículos cerebrales, en el 4,7% de los fetos expuestos, en comparación al 1,3% en los controles.
En un estudio de reproducción en ratas, la descendencia lactante mostró una reducción en el aumento de peso con dosis materna de 192 mg/kg/día.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) asociado a Carbamazepina.
La dosis se adaptará según criterio médico, al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación se aconseja:

Epilepsia

Siempre que sea posible, **Actinerval** se prescribirá en régimen de monoterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja, que se incrementará lentamente hasta conseguir el efecto óptimo.
La dosis de Carbamazepina debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente hasta conseguir un adecuado control de los ataques.
La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a fijar la dosificación óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de Carbamazepina normalmente requiere concentraciones plasmáticas de Carbamazepina totales de unos 4 a 12 microgramos/mL (17 a 50 micromoles/litro).
Si se añade **Actinerval** a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s.

Adultos

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

Población pediátrica

Esta forma farmacéutica no es apta para niños y adolescentes que no puedan deglutir los comprimidos.
Dosis de inicio: En niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándose en 100 mg a intervalos semanales.
Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas:
- Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios
- Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios.
- Niños mayores de 15 años: 800 a 1200 mg diarios

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

Neuralgia del trigémino

La dosis inicial de 200-400 mg diarios se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Cuando

se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Pacientes de edad avanzada

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

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

Manía y profilaxis de la enfermedad maníaco depresiva

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

Síndrome de abstinencia del alcohol

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

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

Modo de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Actinerval está contraindicado en las siguientes situaciones:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Actinerval solo debe ser prescrito bajo supervisión médica.

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

Efectos hematológicos
La Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Sin embargo, dada la baja incidencia de estos trastornos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón y por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón y por año para la anemia aplásica.
Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con Carbamazepina cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la disminución del recuento de plaquetas o leucocitos es transitoria, y es poco probable que indiquen las fases iniciales de un cuadro de anemia aplásica o agranulocitosis. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico. Si durante el tratamiento, los recuentos de leucocitos o plaquetas se mantienen de forma permanente por debajo de los niveles normales o descienden se realizará un control estricto del hemograma del paciente.
Si existe evidencia de depresión significativa de la médula ósea se suspenderá la medicación.
Los pacientes deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas de un potencial problema hematológico, así como de síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, aparición de hematomas de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.
Reacciones cutáneas graves
Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con Carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1-6 de cada 10000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.
Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA de los pacientes en la predisposición inmunológica para estas reacciones adversas.
Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El período de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante los primeros meses de tratamiento.
Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con Carbamazepina debe ser suspendido.
Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.
Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Carbamazepina, el fármaco no debe ser utilizado de nuevo por el paciente.
Alelo HLA-B*1502 en población china Han, tailandesa y otras poblaciones asiáticas
El alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Han chino y tailandés se ha asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) cuando fueron tratados con Carbamazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 es de un 10% en poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina. Si estos pacientes dan positivo, la Carbamazepina no debe ser utilizada a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que dieron negativo para el alelo HLA-B*1502

presentan riesgo bajo de desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.
Hay algunos datos que indican un aumento del riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ y NET, asociadas al tratamiento con Carbamazepina en otras poblaciones de Asia. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas de genética en poblaciones de riesgo para la presencia del alelo HLA-B*1502.
La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo en descendientes de europeos, africanos, en poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).
Alelo HLA-A*3101 en descendientes europeos y en poblaciones japonesas
Hay algunos datos que sugieren que el alelo HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por Carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa.
La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.
La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por Carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5% en la población general hasta un 26% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5% a 3,8%.
No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con Carbamazepina.
Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés se sabe que son positivos para el alelo HLA-A*3101, el uso de la Carbamazepina puede considerarse si se estima que los beneficios superan a los riesgos.
Limitaciones del estudio genético
Los resultados del estudio genético no sustituyen al control clínico ni al manejo del paciente. Muchos pacientes asiáticos, positivos al HLA-B*1502 y tratados con Carbamazepina no desarrollan SJS y pacientes negativos a HLA-B*1502 de cualquier raza pueden desarrollar SJS. Lo mismo para los pacientes HLA-A*3101 positivos tratados con Carbamazepina que no desarrollen SJS, TEN, DRESS, PEAG y exantema maculopapular y HLA-A*3101 negativos de cualquier raza que pueden desarrollar estas reacciones adversas dermatológicas graves. No se ha estudiado el papel de otros posibles factores para desarrollar y enfermar de estas reacciones adversas dermatológicas graves como la dosis, el cumplimiento, las medicaciones y enfermedades concomitantes y el nivel de control dermatológico.
Otras reacciones dermatológicas
También pueden aparecer reacciones cutáneas leves, por ejemplo, exantema aislado macular o maculopapular, y suelen ser pasajeras y no peligrosas, desapareciendo normalmente a los pocos días o semanas de tratamiento o después de haber reducido la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de una reacción dermatológica grave de las reacciones leves pasajeras, el paciente debe mantenerse bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.
El alelo HLA-A*301 se ha asociado a menos reacciones cutáneas para Carbamazepina, tales como el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o *rash* leve (erupción maculopapular). Sin embargo el alelo HLA-B*1502 no ha resultado ser un factor predictivo de riesgo para experimentar las mencionadas reacciones dermatológicas.

Hipersensibilidad
Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, retardada, con fiebre, erupción, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de la función hepática anormales y síndrome de fuga del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que pueden aparecer en varias combinaciones. Pueden verse afectados otros órganos (por ejemplo: pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
El alelo HLA-A*3101 se ha asociado a la aparición del síndrome de hipersensibilidad, incluido el *rash* maculopapular.
Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a Carbamazepina deberán ser informados de que aproximadamente el 25-30% de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.
Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre Carbamazepina y medicamentos antiepilépticos aromáticos (por ejemplo: fenitoína, primidona y fenobarbital).
En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina inmediatamente.
Crisis epilépticas
Carbamazepina debe ser utilizada con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, puede exacerbar crisis epilépticas. En el caso de que aparezcan crisis epilépticas deberá interrumpirse el tratamiento con Carbamazepina.
Función hepática
Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Carbamazepina se efectuarán controles de la función hepática especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.
Hiponatremia
Se sabe que la Carbamazepina provoca hiponatremia. En pacientes con enfermedades renales asociadas a un bajo contenido en sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que disminuyen los niveles de sodio (por ejemplo: diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de hormona antidiurética) se les debe controlar los niveles de sodio sérico antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina. Después, deben determinarse los niveles séricos de sodio a las dos semanas y luego, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento o en función de las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo pueden aparecer, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una buena contramedida, si está clínicamente indicado.
Hipotiroidismo
La Carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de la inducción de enzimas requiriendo un aumento de la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se recomienda controlar la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea.
Función renal
Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de parámetros de la función renal al inicio del tratamiento y periódicamente después.

Efectos anticolinérgicos
La Carbamazepina ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada y retención urinaria deberán ser estrechamente controlados durante el tratamiento.
Efectos psiquiátricos
Deberá tenerse en cuenta la activación de una psicosis latente y en pacientes de edad avanzada, de los estados de confusión o agitación.
Idea y comportamiento suicida
En pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se ha constatado ideas y comportamientos suicidas. Un metanálisis de un ensayo clínico controlado randomizado con placebo ha mostrado un ligero aumento de riesgo de idea y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, por lo que han de controlarse los signos de ideas y comportamientos suicidas en los pacientes, además de considerarse un tratamiento adecuado. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicidas.
Embarazo y mujeres en edad fértil
La Carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La exposición prenatal a la misma puede incrementar los riesgos de malformaciones congénitas mayores y otros resultados adversos en el desarrollo.
La Carbamazepina no debería ser usada en mujeres en edad fértil a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una consideración cuidadosa de las opciones terapéuticas alternativas.
Las mujeres en edad fértil deberían estar completamente informadas sobre el riesgo potencial del feto si ellas la reciben durante el embarazo. (ver “Fertilidad, embarazo y lactancia”)
Antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina en una mujer en edad fértil, debería considerarse un test de embarazo.
Las mujeres en edad fértil deberían utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por dos semanas después de suspender el mismo. Debido a una inducción enzimática, la Carbamazepina puede resultar en una falla del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales; por lo tanto, se debería asesorar con respecto al uso de otros métodos anticonceptivos.
Debería aconsejarse con respecto a la necesidad de solicitar una consulta a su médico tan pronto ella planifique un embarazo para discutir el cambio a un tratamiento alternativo previamente a la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción.
Debería aconsejarse que contacte con su médico si ella se embaraza o piense que pueda estar embarazada mientras recibe este medicamento.
Efectos endocrinos
Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con Carbamazepina y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, la Carbamazepina puede disminuir la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil el uso de otras formas de anticoncepción mientras estén tomando Carbamazepina.
Caídas
El tratamiento con Carbamazepina se ha asociado con ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, confusión y sedación que puede producir caídas y, como consecuencia, fracturas y otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones físicas o que estén usando medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se debe considerar de forma recurrente la evaluación completa del riesgo de caída en pacientes tratados con Carbamazepina a largo plazo.
Control de los niveles plasmáticos

Aunque las correlaciones entre dosis y niveles plasmáticos de Carbamazepina y entre niveles plasmáticos y eficacia clínica o tolerabilidad son más bien débiles, puede ser útil monitorizar los niveles plasmáticos en los siguientes casos: aumento brusco de la frecuencia de las crisis / verificación del cumplimiento de la medicación por el paciente; durante el embarazo, en el tratamiento de niños y adolescentes, cuando se sospeche de trastornos de absorción, en caso de sospecha de toxicidad al tomar más de un medicamento.

Suspensión brusca del tratamiento

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

Interacciones que implican contraindicación

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

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de Carbamazepina

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

Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol

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

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

Antiepilépticos: vigabatrina.

Antifúngicos: azoles (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse anticonvulsivantes alternativos.
Antihistamínicos: loratadina.
Antipsicóticos: loxapina, olanzapina, quetiapina.
Antituberculosos: isoniazida
Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo: ritonavir).
Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.
Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo
Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol
Relajantes musculares: oxibutinina, dantroleno.
Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina.
Otros: jugo de pomelo, nicotinamida (sólo a dosis altas).

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

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

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de Carbamazepina

La dosis de Carbamazepina puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con las sustancias descriptas a continuación.
Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina.
Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína (antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de Carbamazepina) y fosfenitoína, primidona, oxcarbazepina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.
Antidepresivos: mianserina y sertralina.
Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina, aminofilina.
Antituberculosos: rifampicina.
Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.
Fármacos dermatológicos: isotretinoína.
Otros: preparados que contengan hierba de San Juan *(Hypericum perforatum*).
La coadministración de felbamato puede disminuir la concentración sérica de Carbamazepina asociada con un aumento de la concentración del epóxido de Carbamazepina. A su vez, cómo se indica a continuación, la Carbamazepina puede disminuir la concentración sérica de felbamato.
Se ha informado que la isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o el aclaramiento plasmático de la Carbamazepina y de la Carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de Carbamazepina.

Efectos de Carbamazepina sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente

Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos y disminuir o incluso anular el efecto de ciertos fármacos.
Las dosis de los siguientes fármacos deberán ajustarse de acuerdo a los requerimientos clínicos:

Analgésicos y antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración a largo plazo de Carbamazepina y paracetamol puede estar asociado con hepatotoxicidad), fenazona (antipirina), tramadol.
Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.
Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.
Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, eslicarbazepina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, oxcarbazepina. Antes de iniciar el tratamiento con Carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de Carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de mefenitoína.
Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse un tratamiento anticonvulsivante alternativo.
Antihelmínticos: praziquantel, albendazol.
Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.
Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.
Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.
Medicamentos utilizados para la disfunción eréctil: tadalafilo.
Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, por ejemplo: indinavir, ritonavir, saquinavir.
Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina.
Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos).
Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos, por ejemplo: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina.
Anticoagulantes: anticoagulantes orales, por ejemplo: warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban.
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
Agentes de la tiroides: levotiroxina.
Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), por ejemplo: felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, ivabradina.
Otros: productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica

Se ha notificado que el uso concomitante de Carbamazepina e levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la Carbamazepina.
Se ha indicado que el empleo concomitante de Carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.
El uso combinado de Carbamazepina y litio o metoclopramida, por un lado y de Carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos (con la última combinación incluso con niveles plasmáticos "terapéuticos").
El tratamiento concomitante de Carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.
La Carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo: pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada.

Al igual que otros fármacos psicoactivos, la Carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; por ello es recomendable la abstinencia alcohólica, teniendo en cuenta también los medicamentos que contienen alcohol en su composición.
El uso concomitante de Carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxaban, dabigatran, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda una estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

Interferencia con pruebas serológicas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados a medicamentos antiepilépticos en general.

A todas las mujeres en edad fértil que reciben medicación antiepiléptica y especialmente a las mujeres que planean un embarazo y a las mujeres embarazadas, debería brindárseles asesoramiento médico especializado con respecto a los riesgos potenciales para el feto causados tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar la suspensión abrupta de la terapia con medicamentos antiepilépticos (MAE), ya que esto puede ocasionar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el niño no nacido. Durante el embarazo es preferible la monoterapia para tratar la epilepsia siempre que sea posible debido a que la terapia con múltiples MAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que con la monoterapia, dependiendo de los MAE asociados.

Riesgo relacionado a la Carbamazepina

Actinerval atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la Carbamazepina puede incrementar los riesgos de malformaciones congénitas y otros resultados adversos en el desarrollo. En humanos, la exposición a este fármaco durante el embarazo se asocia con un incremento de la frecuencia de malformaciones congénitas mayores en 2 a 3 veces más que los de la población general; en esta última la frecuencia es de 2-3 %. Se han informado malformaciones como defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino / paladar hendido, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos y otras anomalías que involucran varios sistemas corporales en la descendencia de mujeres que recibieron Carbamazepina durante el embarazo. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para estas malformaciones. Se han notificado trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres con epilepsia que durante el embarazo utilizaron este medicamento solo o en combinación con otros MAE. Los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a Carbamazepina durante el embarazo son contradictorios y no se puede excluir un riesgo.
La Carbamazepina no debería utilizarse durante el embarazo a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una cuidadosa consideración de las opciones de tratamientos adecuados alternativos. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de recibir este fármaco durante el embarazo.

La evidencia sugiere que el riesgo de malformación con Carbamazepina puede ser dosis-dependiente. En caso que luego de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios no se encuentre disponible otra opción de tratamiento alternativo y continúe la terapia con Carbamazepina se recomienda utilizar la menor dosis efectiva y monitorear las concentraciones plasmáticas. Éstas últimas podrían mantenerse en el límite inferior del rango terapéutico de 4 a 12 microgramos/mL siempre que se mantenga el control de las convulsiones.

Se ha notificado que algunos medicamentos antiepilépticos, como la Carbamazepina, pueden disminuir las concentraciones séricas de folato. Este déficit puede contribuir al incremento de incidencia de malformaciones congénitas en la descendencia. Se recomienda la suplementación con Ácido fólico antes y durante el embarazo. Con el objetivo de prevenir trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas, así como al neonato.

Si una mujer se encuentra planificando un embarazo, se deben hacer todos los esfuerzos para cambiar a un tratamiento alternativo apropiado previamente a la concepción y antes de discontinuar la anticoncepción. En caso que una mujer quede embarazada mientras recibe Carbamazepina, debe ser derivada a un especialista para reevaluar el tratamiento con este medicamento y considerar opciones de tratamiento alternativas.

Mujeres en edad fértil
La Carbamazepina no debería utilizarse en mujeres en edad fértil a menos que se juzgue que el beneficio supera los riesgos luego de una cuidadosa consideración de las opciones de tratamientos adecuados alternativos. La mujer debe estar completamente informada y comprender los riesgos de recibir este medicamento durante el embarazo y por lo tanto la importancia de planificar cualquier embarazo. Antes de iniciar un tratamiento con Carbamazepina en una mujer en edad fértil debería considerarse realizar un test de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deberían utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por dos semanas después de suspender el mismo. Debido a una inducción enzimática, la Carbamazepina puede resultar en una falla del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales; por lo tanto, se debería asesorar con respecto al uso de otros métodos anticonceptivos. Debería utilizarse al menos un método efectivo de anticoncepción o dos formas de anticoncepción complementarias incluyendo un método de barrera. Cuando se elija un método anticonceptivo, deberían evaluarse las circunstancias individuales en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión.

Lactancia
Carbamazepina pasa a la leche materna (aproximadamente 25 a 60% de las concentraciones plasmáticas). Se evaluarán los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño. Las madres que toman Carbamazepina pueden amamantar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (por ejemplo: somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).
Se han notificado algunos casos de hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a la Carbamazepina antes de nacer y durante la lactancia. Por lo tanto, los bebés alimentados con leche materna de madres tratadas con Carbamazepina deben controlarse cuidadosamente para evitar efectos adversos hepatobiliares.

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

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

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más graves son las que pueden aparecer en sangre, piel y faneras, las hepáticas y en el sistema cardiovascular. Especialmente al inicio del tratamiento con Carbamazepina, si la dosis es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, por ejemplo: efectos adversos sobre el SNC (mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.
Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.
A continuación, se relacionan las reacciones adversas que se han notificado en ensayos clínicos ordenadas por sistema de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
***Muy frecuentes*:** leucopenia.
***Frecuentes*:** eosinofilia, trombocitopenia.
***Raros*:** leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.
Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.
Trastornos del sistema inmunológico
Raras: hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de la desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), todas ellas en diferentes combinaciones. Asimismo pueden verse afectados otros órganos (por ejemplo: pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
Muy raras: reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia.
Trastornos endocrinos
***Frecuentes*:** edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética, llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.
Muy raras: galactorrea, ginecomastia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
***Raras*:** deficiencia de folato, disminución del apetito.
***Muy raras*:** porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda)
Frecuencia desconocida: Hiperamoniemia.
Trastornos psiquiátricos
***Raras*:** alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación, inquietud, estado confusional.
***Muy raras*:** activación de la psicosis.
Trastornos del sistema nervioso
***Muy frecuentes*:** ataxia, mareo, somnolencia.
Frecuentes: diplopía, cefalea.
***Poco frecuentes*:** movimientos involuntarios anormales (por ejemplo: temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
***Raras*:** discinesia, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (por ejemplo: disartria) coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, paresia.
***Muy raras*:** síndrome neuroléptico maligno, meningitis aséptica con mioclono y eosinofilia periférica, disgeusia.
Trastornos oculares
***Frecuentes*:** trastornos de la acomodación (por ejemplo: visión borrosa).
***Muy raras*:** opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada.
Trastornos del oído y del laberinto
***Muy raras*:** trastornos del oído, por ejemplo: *tinnitus*, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.
Trastornos cardíacos
***Raras*:** trastornos de la conducción cardíaca.
***Muy raras*:** arritmias, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.
Trastornos vasculares
***Raras*:** hipertensión o hipotensión
***Muy raras*:** colapso circulatorio, embolismo por ejemplo: embolismo pulmonar, tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
***Muy raras*:** hipersensibilidad pulmonar caracterizada por ejemplo: fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Trastornos gastrointestinales
***Muy frecuentes*:** vómitos, náuseas.
***Frecuentes*:** boca seca.
Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento.
***Raras*:** dolor abdominal.
***Muy raras*:** pancreatitis, glositis, estomatitis
Trastornos hepatobiliares
***Raras*:** hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.
***Muy raras*:** fallo hepático, hepatitis granulomatosa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
***Muy frecuentes*:** urticaria, que pueden ser graves, dermatitis alérgica.
***Poco frecuentes*:** dermatitis exfoliativa.
***Raras*:** *lupus* eritematoso sistémico, prurito, síndrome de Stevens-Johnson en países asiáticos.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

R*aras:* debilidad muscular.

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

Trastornos renales y urinario

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

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

Trastornos generales

***Muy frecuentes*:** fatiga

Exploraciones complementarias

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

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

***Poco frecuentes*:** aumento de las transaminasas.

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

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

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

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

Infecciones e infestaciones

Reactivación de la infección del virus del herpes 6 humano.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Insuficiencia de la médula ósea.

Trastornos del sistema nervioso

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

Trastornos del sistema inmunológico

Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG), queratosis liquenoide, onicomadesis, erupción fija medicamentosa (EFM) localizada y la erupción fija medicamentosa ampollosa generalizada (EFMAG).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Fractura.
Exploraciones complementarias
Disminución de la densidad ósea.
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Caídas (asociados con el tratamiento con Carbamazepina que produce ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional, sedación).

SOBREDOSIFICACIÓN
Signos y síntomas
Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al SNC, sistema cardiovascular, aparato respiratorio y la mayoría corresponden a las reacciones adversas enumeradas anteriormente.
Sistema nervioso central
Depresión del SNC; desorientación, disminución del nivel de conciencia, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclono, hipotermia, midriasis.
Aparato respiratorio
Depresión respiratoria, edema pulmonar.
Sistema cardiovascular
Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope en asociación con paro cardíaco.
Tracto gastrointestinal
Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.
Sistema musculoesquelético
Se han notificado casos de rabdomiólisis asociados con la toxicidad de Carbamazepina.
Función renal
Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación acuosa debida a un efecto de la Carbamazepina semejante al de la hormona antidiurética.
Datos de laboratorio
Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatin fosfoquinasa muscular.
Tratamiento
No existe un antídoto específico.
El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, y se basa fundamentalmente en medidas de soporte, administración de dosis repetidas de carbón activado y mantenimiento de la vía aérea pudiendo requerir el ingreso hospitalario.
Se determinarán los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación por Carbamazepina y determinar el grado de sobredosis.
Se realizará una evacuación del contenido gástrico, lavado gástrico y administración de dosis repetidas de carbón activado para evitar una absorción retardada de Carbamazepina que pudiera ocasionar una recaída del paciente. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.
Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La hemodiálisis es el tratamiento eficaz para el tratamiento por sobredosis con Carbamazepina. Se deberá prever una recaída o agravamiento

de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a una absorción retardada.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, por ejemplo:

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

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



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

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

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

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

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

Elaborado en: Calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Buenos Aires. Argentina

Bagó
Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.
Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Tel.: (011) 4344-2000/19.
Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

IF-2026-83937128-APN-DERM#ANMAT
Firmado digitalmente por FRACCIA Nadina Mariana
Fecha y hora: 05.08.2026 11:22:24

Bagó
Ética al servicio de la salud

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Año de la Grandeza Argentina

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2026-83937138-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 31 de Agosto de 2026

Referencia: EX-2026-76374589- BAGO- Prospectos - Certificado N39.586.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.08.31 12:36:47 -03:00

ANTONELLA GISELLE RUIZ DIAZ
Asistente administrativo
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2026.08.31 12:36:48 -03:00