

Nota N° 051-CNFV-DFV-DNFD-2024
Panamá, 20 de septiembre de 2024

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD



De: **MAGÍSTER URIEL B. PÉREZ M.**
Director Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

EL LABORATORIO NOVARTIS INFORMÓ QUE YA NO SE RECOMIENDA EL USO DE TEGRETOL® (CARBAMAZEPINA) 100MG/5ML SUSPENSIÓN ORAL, EN PACIENTES NEONATOS (MENORES DE 4 SEMANAS DE EDAD NACIDOS A TÉRMINO O MENORES DE 44 SEMANAS DE EDAD POSTMENSTRUAL EN BEBÉS PREMATUROS).

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD, DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD COMUNICADA POR LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA, EN MATERIA DE FARMACOVIGILANCIA, CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas considera importante informarle sobre revisión de seguridad del producto **Tegretol® (Carbamazepina) 100mg/5mL Suspensión Oral** relacionada al contenido del excipiente de propilenglicol en dicho producto.

Novartis informó sobre la investigación para evaluar el potencial toxicológico del contenido de propilenglicol en las diferentes poblaciones para las cuales el tratamiento está indicado. Como resultado de la investigación, se encontró que el propilenglicol (un excipiente utilizado en esta formulación) supera el umbral de 1 mg/kg/día para neonatos (según las directrices de la EMA). Los beneficios no superan los riesgos potenciales asociados con la cantidad de propilenglicol y por ello, **ya no se recomienda el uso de Tegretol® 100mg/5mL Suspensión Oral en neonatos.**

Para niños mayores de 4 semanas de edad (o 44 semanas de edad postmenstrual para bebés prematuros), no se aplican cambios en las recomendaciones de la etiqueta. Esta actualización sólo afecta a Tegretol® 100mg/5mL Suspensión Oral; ninguna otra formulación se ve afectada.

En neonatos con convulsiones que requieren medicamentos antiepilépticos (MAE) se deben seguir las guías clínicas actuales, como las publicadas por la ILAE (Pressler et al 2023), para prescribir otro MAE de primera línea aprobados en lugar de Tegretol® 100mg/5mL Suspensión Oral, esto debido al contenido de propilenglicol en su formulación.

Naturaleza del problema

El propilenglicol (PG) es un excipiente de la suspensión oral de Tegretol (carbamazepina) y 5 mL contienen 125 mg de PG. El propilenglicol se utiliza como excipiente para diferentes propósitos y en diferentes concentraciones, como humectante en productos tópicos (15%), como conservante en soluciones (15-30%) o como co-disolvente en aerosoles (10-25%), soluciones parenterales (10-60%), soluciones orales (10-25%) y productos tópicos (5-80%).

Clinicamente, el uso de PG como excipiente en productos comercializados generalmente es bien tolerado. Sin embargo, se han descrito efectos adversos con medicamentos que contienen PG, cuando se administran como tratamiento prolongado y/o dosis muy altas en pacientes.

Para los neonatos, deben incluirse menciones específicas en la etiqueta para exposiciones de PG superiores a 1mg/kg/día (EMA 2017). Aunque estas menciones pueden haber sido incluidas en etiquetados/prospectos nacionales, al considerar específicamente la dosis diaria recomendada de carbamazepina para neonatos (35 mg/kg/día), la exposición a PG de Tegretol Suspensión Oral se calcula en 43.75 mg/kg/día para neonatos, frente al umbral de PG de 1mg/kg/día (EMA 2017). Considerando los datos preclínicos disponibles y la posible inmadurez tanto del metabolismo como de la eliminación renal de PG en neonatos, los riesgos debido a la cantidad de PG superan los beneficios potenciales.

Evaluación del daño potencial

Clinicamente, el uso de PG como excipiente en productos comercializados generalmente es bien tolerado. Sin embargo, se han descrito efectos adversos en la literatura en asociación con intoxicaciones debido a la absorción de productos de consumo o medicamentos que contienen PG cuando se administran como tratamiento prolongado y/o a dosis muy altas en pacientes. Se han informado diversos eventos adversos atribuidos al PG, como hiperosmolaridad, acidosis láctica, disfunción renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda, cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión), sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones), depresión respiratoria, disnea, disfunción hepática, reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o disfunción multistémica de órganos.

En pediatría, se demostró que los parámetros farmacocinéticos del PG en neonatos difieren significativamente de los valores en adultos, lo que lleva a su acumulación tras la administración repetida (vida media de eliminación más larga, eliminaciones renal y metabólica limitadas) o cuando se administra en combinación con otro sustrato de la alcohol deshidrogenasa (paso limitante del metabolismo) como el etanol (por ejemplo, toxicidad de algunos tratamientos antivirales en neonatos) (“Excipientes en el etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano – EMA 2017).

Conclusión

Clinicamente, el uso de propilenglicol (PG) como excipiente en productos comercializados generalmente es bien tolerado. Sin embargo, se han descrito efectos adversos en la literatura en asociación con intoxicaciones debido a productos de consumo o medicamentos que contienen PG cuando se administran como tratamiento prolongado y/o dosis muy altas.

De acuerdo con las directrices de la EMA, el umbral de PG para neonatos es de 1mg/kg/día. La dosis diaria máxima de Tegretol Suspensión Oral en neonatos de 35mg/kg día corresponde a una exposición de 43.75mg/kg de PG, lo cual excede el umbral de PG y, por lo tanto, el uso en esta subpoblación no está respaldado desde el punto de vista toxicológico.

Desde la perspectiva clínica, de los 10 casos reportados, se encontraron tres casos relevantes. Los eventos adversos que podrían estar asociados con la toxicidad del PG incluyen (colitis necrosante, ictericia colestática y deshidratación, somnolencia y coma tras una sobredosis accidental). Estos eventos se reportaron en neonatos de 5 a 21 días tratados por crisis y que involucraron Tegretol Suspensión Oral con exposición a PG más allá del límite especificado de 1 mg/kg/día. Aunque el perfil de seguridad de Tegretol puede ser un confusor significativo en estos casos, no se puede descartar completamente el papel del PG en estos casos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, y los datos preclínicos disponibles, así como la conocida inmadurez tanto de la eliminación metabólica como renal del propilenglicol en neonatos, el riesgo debido a la cantidad de propilenglicol supera los posibles beneficios de Tegretol Suspensión Oral, por lo tanto, su uso ya no se recomienda en neonatos (menos de 4 semanas de edad para bebés a término o menos de 44 semanas postmenstruales para bebés prematuros).

Situación en Panamá

Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas mantiene registrado el siguiente producto:

Nombre Comercial	Principio Activo	Laboratorio Fabricante y Titular	Registro Sanitario
Tegretol al 2% Suspensión Oral	Carbamazepina	Delpharm Huningue S.A.S., Titular: Novartis Pharma AG,	49541

Fuente: Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

A continuación, se detalla la indicaciones y posología aprobada por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas para el producto **Tegretol al 2% Suspensión Oral con Registro Sanitario No. 49541, fabricado por Delpharm Huningue S.A.S., titular Novartis Pharma AG.**

INDICACIONES

- Epilepsia
 - Convulsiones epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida del conocimiento), con o sin generalización secundaria.
 - Convulsiones tónicoclónicas generalizadas. Formas epilépticas mixtas. Tegretol se puede administrar tanto en monoterapia como en terapia combinada. Tegretol no suele ser eficaz contra las ausencias (ausencias típicas) y las convulsiones mioclónicas.
- Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares para prevenir o mitigar la recidiva.
- Síndrome de abstinencia alcohólica.
- Neuralgia idiopática del trigémino y neuralgia del trigémino por esclerosis múltiple o en placas (tanto típica como atípica). Neuralgia idiopática del glosofaríngeo.

POSOLÓGIA-Poblaciones especiales

Población pediátrica: niños y adolescentes.

Posología en la epilepsia
Formas orales

Hasta los 4 años de edad se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de entre 20 y 60 mg diarios y luego aumentarla a razón de entre 20 y 60 mg cada dos días. En los niños de más de 4 años de edad se puede comenzar con 100mg/d; esta dosis se aumentará a razón de 100 mg por semana.

Dosis de mantenimiento: diariamente de 10 a 20 mg/kg de peso corporal repartida en varias tomas, de acuerdo con la pauta siguiente:

- Hasta 1 año de edad: 100-200 mg diarios (= 5-10 mL = 1-2 medidas de suspensión oral).
- De 1 a 5 años de edad: 200-400 mg diarios (= 10-20 mL = 2 tomas de 1-2 medidas de suspensión oral).
- De 6 a 10 años de edad: 400-600 mg diarios (= 20-30 mL = 2-3 tomas de 2 medidas de suspensión oral).
- De 11 a 15 años de edad: 600 -1000 mg diarios (= 30-50mL = 3 tomas de 2-3 medidas de suspensión oral [más una medida extra de 5 mL en caso de que se administren 1000 mg]).
- >15 años de edad: de 800 a 1200 mg diarios (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

- Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d.
De 6 a 15 años de edad: 1000 mg/d.
- 15 años de edad: 1200 mg/d.

Página 4
Nota N° 051-CNFV-DFV-DNFD-2024
Panamá, 20 de septiembre de 2024

Recomendaciones del Centro Nacional de Farmacovigilancia

A los profesionales de la salud:

- Tomar en cuenta que la revisión de seguridad llevada a cabo por Novartis concluyó que **no se recomienda el uso Tegrétol al 2% Suspensión Oral con Registro Sanitario No. 49541, fabricado por Delpharm Huningue S.A.S., titular Novartis Pharma AG, en neonatos (menos de 4 semanas de edad para bebés a término o menos de 44 semanas postmenstruales para bebés prematuros).**
- En Panamá no están aprobadas dosis específicas para pacientes neonatos o prematuros.
- Tener presente las indicaciones terapéuticas aprobadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas para el producto **Tegrétol al 2% Suspensión Oral con Registro Sanitario No. 49541, fabricado por Delpharm Huningue S.A.S., titular Novartis Pharma AG**, así como su posología de administración, especialmente en la población pediátrica.

A la Industria Farmacéutica:

- Actualizar la información de seguridad de las monografías e inserto del producto en mención, con la información comunicada.

La Dirección Nacional de Farmacia y Drogas comunicará este posible riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/información-salud/alertas-u-comunicados>).

Ante las sospechas de reacciones adversas y fallas terapéuticas, les recomendamos a los profesionales sanitarios notificarlas al CNFV del Ministerio de Salud (Minsa), a través de los formularios correspondientes. Se les recuerda que está disponible el portal de notificaciones en línea (www.notificacentroamerica.net) para las sospechas de reacciones adversas y (<https://faddi-minsa.panamadigital.gob.pa/login>) para las sospechas de fallas terapéuticas.

Para finalizar, le solicitamos tomar en consideración la información comunicada en esta nota de seguridad y hágala extensiva a otros profesionales de la salud y pacientes.

Fuentes de Información:

1. Monografía del producto Tegrétol al 2% Suspensión Oral, aprobada por la DNFD. [Consultada: 19/09/24]
2. Comunicado de Novartis sobre el producto Tegrétol Suspensión Oral. [Consultada: 19/09/24]
3. Base de Datos de Registro Sanitario de Medicamentos y Productos Similares de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, Ministerio de Salud, Panamá. [Consultada: 19/09/24]

P.D.: El objetivo de esta nota de seguridad de medicamentos es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las agencias reguladoras de medicamentos. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

ED/ia-----Última línea-----

