

# CARBAMAZEPINA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carbamazepina 400 mg tabletas recubiertas

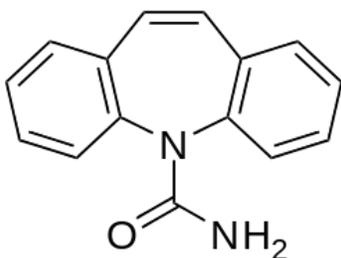
## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta contiene:

Carbamazepina 400 mg

Excipientes c.s.

Contiene 70 mg de almidón pregelatinizado (proviene de almidón de maíz) y 28 mg de almidón glicolato sódico (proviene de almidón de papa).



Benzo[b][1]benzazepina-11-carboxamida

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Carbamazepina 400 mg se presenta en tabletas recubiertas para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

**Anticonvulsivante, enfermedad maniaco depresiva, neuralgia del trigémino.**

- Epilepsia - convulsiones tónico-clónicas generalizadas y parciales.

Nota: Carbamazepina no suele ser eficaz en los episodios o crisis de ausencia (petit mal) y convulsiones mioclónicas. La evidencia anecdótica sugiere que puede ocurrir exacerbación de crisis convulsivas en pacientes con ausencias atípicas.

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

### 4.2. Posología y forma de administración

**Forma de administración:**

Carbamazepina 400 mg tabletas se administra por **vía oral**, generalmente en dos o tres dosis divididas. Carbamazepina se puede tomar durante, después o entre las comidas con un poco de líquido, por ejemplo, un vaso de agua.

Antes de decidir iniciar el tratamiento, los pacientes de origen chino Han y tailandés deben, siempre que sea posible, ser examinados para detectar HLA- B\*1502 dado que este alelo predice fuertemente el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson grave asociado con carbamazepina (ver sección 4.4).

## **Posología**

### **EPILEPSIA**

La dosis de carbamazepina debe ajustarse a las necesidades de cada paciente para lograr un adecuado control de las convulsiones. La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar en establecer la dosis óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina por lo general requiere concentraciones totales del plasma de aproximadamente 4 a 12 microgramos / mL (17 a 50 micromoles / litro) de Carbamazepina (ver Advertencias y precauciones).

Adultos: Se aconseja que con carbamazepina, se utilice un esquema de dosificación de incremento gradual y que éste se ajuste para adaptarse a las necesidades de cada paciente. En algunas situaciones especiales, puede ser útil monitorear la concentración plasmática de carbamazepina para establecer la dosis.

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

Ancianos: Debido a la posibilidad de interacciones farmacológicas, la dosis de carbamazepina debe ser seleccionada con precaución en pacientes ancianos.

Niños y adolescentes: Se aconseja que con Carbamazepina, se utilice un esquema de dosificación de incremento gradual y que éste se ajuste para adaptarse a las necesidades de cada paciente.

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

- Carbamazepina 400 mg tabletas no es recomendable para niños muy pequeños (menores de 5 años), se recomienda utilizar la forma farmacéutica apropiada para el ajuste de dosis. 5-10 años: 400 mg a 600 mg al día. Tomar en dosis divididas
- 10-15 años: 600 a 1000 mg al día. Tomar en varias dosis divididas.
- > 15 años de edad: 800 mg a 1.200 mg al día (lo mismo que la dosis para adultos).

#### La dosis máxima recomendada

- hasta 6 años de edad: 35 mg / kg / día.
- 6-15 años: 1000 mg / día.
- > 15 años de edad: 1.200 mg / día.

Siempre que sea posible, agentes anti-epilépticos deben ser prescritos como el único agente antiepiléptico, pero si se utiliza en politerapia se recomienda el mismo patrón de incremento de dosificación.

Cuando Carbamazepina se añade a la terapia antiepiléptica existente, esto debe hacerse de forma gradual mientras se mantiene o, si es necesario, se adapta la dosificación de los otro (s) antiepiléptico (s) (ver sección 4.5).

#### **NEURALGIA DEL TRIGÉMINO:**

Elevar lentamente la dosificación inicial de 200-400 mg al día hasta que se alcance el alivio del dolor (normalmente a 200 mg 3-4 veces al día). En la mayoría de los pacientes una dosis de 200 mg 3 o 4 veces al día es suficiente para mantener un estado libre de dolor. En algunos de los casos, todos los días se pueden necesitar dosis de 1600 mg de carbamazepina. Sin embargo, una vez que el dolor está en remisión, la dosis debe ser reducida gradualmente al nivel de mantenimiento más bajo posible.

La dosis máxima recomendada es de 1200 mg / día. Cuando el alivio del dolor se ha obtenido, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Ancianos: Debido a la posibilidad de interacciones farmacológicas, la dosis de carbamazepina debe ser seleccionada con precaución en pacientes ancianos.

En pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día. La dosificación inicial de 100 mg dos veces al día debe elevarse lentamente todos los días hasta que se alcance el alivio del dolor (normalmente a 200 mg de 3 a 4 veces al día). La dosis debe ser reducida gradualmente al nivel de mantenimiento más bajo posible.

La dosis máxima recomendada es de 1200 mg / día. Cuando el alivio del dolor se ha obtenido, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

#### **PARA LA PROFILAXIS DE LA PSICOSIS MANÍACO-DEPRESIVA EN PACIENTES QUE NO RESPONDEN A LA TERAPIA CON LITIO:**

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

## **Poblaciones especiales**

### Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

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

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de la medula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (P.ej.: Porfiria intermitente aguda, porfiria mixta, porfiria cutánea tardía).
- La utilización de carbamazepina con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) está contraindicada.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Carbamazepina debe administrarse únicamente bajo supervisión médica.

En individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones adversas hematológicas a otros medicamentos, o interrupción del tratamiento con Carbamazepina, sólo se prescribirá Carbamazepina tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

### **Efectos hematológicos:**

Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, 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 magulladuras de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

### **Reacciones dermatológicas graves**

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Carbamazepina, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como síndrome de Lyell) y el síndrome de Steven-johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con carbamazepina. Se estima que estas reacciones ocurren en 16 de cada 10000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/Net), se debe suspender de inmediato el tratamiento con carbamazepina.

### **Farmacogenómica**

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del antígeno leucocitario humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

### **Asociación con el alelo B\*1502 del HLA:**

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo B\*1502. La frecuencia del alelo B\*1502 oscila entre el 2 y el 12% en poblaciones de ascendencia china han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (con frecuencia “Rara” en vez de “Muy rara”) se han registrado en algunos países de Asia (como Taiwán, Malasia, Filipinas), donde el alelo B\*150 es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones Malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta 2 y 6 % en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B\*1502 es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la “la

frecuencia de portadores”) es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas de se debe analizar la presencia del alelo B\*1502 antes de iniciar un tratamiento con Carbamazepina. Carbamazepina no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de B\*1502 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo B\*1502 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que tomas antiepilépticos asociados a SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de B\*1502, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja relevancia de B\*1502. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Carbamazepina, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de B\*1502.

La identificación de los sujetos portadores del alelo B\*1502 y la evitación del tratamiento con Carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

#### **Asociación con el alelo A\*3101 del HLA:**

El alelo A\*3101 puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantémica generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso.

Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia de alelos A\*3101 en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobre manera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2 y 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población de nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (navajo y sioux de EE.UU y seri de Sonora, México) e India meridional (tamil nadu), y de entre el 10 y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el

porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la “frecuencia de portadores”) es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica. En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p.ej.: Pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la india meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo B\*1502 antes de iniciar un tratamiento con Carbamazepina.

Carbamazepina no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del A\*3101 ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos.

El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Carbamazepina, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado A\*3101.

### **Limitación del cribado genético**

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del B\*1502 que reciban Carbamazepina no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo A\*3101 que reciben carbamazepina no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapuloso y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedición, las enfermedades concurrentes, y el nivel de monitorización dermatológica en el desarrollo de estas reacciones cutáneas graves o la morbilidad que de ellas resulta.

### **Indicaciones para el personal sanitario**

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo B\*1502, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos B\*1502 y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo A\*3101. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos A\*3101 y es negativa si no se detecta ninguno.

### **Otras reacciones dermatológicas**

También se han descrito reacciones cutáneas leves, p.ej., 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 A\*3101 se asocia a reacciones cutáneas menos graves a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo B\*1502 sea predictivo de tales reacciones.

### **Hipersensibilidad**

Carbamazepina puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como el exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desesperación de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. También pueden afectarse otros órganos (p.eje.: pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); véase el apartado de reacciones adversas.

El alelo A\*3101 se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema de maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad a la Carbamazepina que un 25 o 30% de ellos pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina.

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la Carbamazepina y la finitoína.

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Carbamazepina.

### **Convulsiones**

Carbamazepina debe ser utilizado con precaución en pacientes con convulsiones mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, Carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Carbamazepina. Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

### **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.

### **Función renal**

Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de BUN (nitrógeno ureico sanguíneo) al inicio del tratamiento y periódicamente después.

### **Hiponatremia**

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p. eje: diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcoholdehidrogenada o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De allí en más, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

### **Hipotiroidismo**

La Carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

### **Efectos anticolinérgicos**

Carbamazepina tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento.

### **Efectos psiquiátricos**

Deberá preverse la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación de los individuos de edad avanzada.

### **Ideas de suicidio y conductas suicidas**

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo. Por lo consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales muestras, se debe aconsejar a los pacientes (y cuidadores de los mismos) que pidan asesoramiento médico.

### **Efectos endocrinológicos**

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban carbamazepina mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Carbamazepina puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres en edad de procrear que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen carbamazepina.

### **Vigilancia de las concentraciones plasmáticas**

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: Aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/ verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento (ver sección 4.5).

### **Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento.**

La retirada brusca de carbamazepina puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con carbamazepina debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

### **4.5. 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.

El hidrolasa epóxido microsomal humano ha sido identificado como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración

de inhibidores del hidrolasa epóxido microsomal human pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

### **Interacciones contraindicadas**

El uso de carbamazepina está contraindicada en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs); antes de administrar Carbamazepina el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite (ver sección 4.3.)

### **Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:**

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina puede provocar reacciones adversas (p.ej. 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.

- Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno.
- Andrógenos: danazol
- Antibióticos: antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina), ciprofloxacino.
- Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, trazodona, viloxacina,
- Antiepilépticos: vigabatrina.
- Antifúngicos: azoles (por ejemplo: itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). anticonvulsivos alternativos pueden ser recomendados en pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.
- Antihistamínicos: loratadina.
- Antipsicóticos: olanzapina.
- Antituberculosos: isoniazida
- Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (p.ej. ritonavir).
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.
- Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo
- Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol
- Otros: zumo de pomelo, nicotinamida (en adultos, 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 (p.ej. 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:

Quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

### **Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina**

La dosis de Carbamazepina puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con las sustancias descritas a continuación.

- Antiepilépticos: oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (para evitar la fenitoína intoxicación y concentraciones subterapéuticas de carbamazepina se recomienda para ajustar la concentración plasmática de la fenitoína a 13 microgramos / ml antes de añadir carbamazepina al tratamiento) y fosfenitoína, primidona, y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.
- Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.
- Antituberculoso: rifampicina.
- Broncodilatadores o fármacos antiasmáticos: teofilina, aminofilina.
- Medicamentos dermatológicos: isotretinoína.
- Otras interacciones: plantas medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

### **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 prolongada de la carbamazepina y paracetamol “acetaminofén” puede estar asociada con hepatotoxicidad), tramadol.
- Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.
- Anticoagulantes: anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina y acenocumarol).
- Antidepresivos: bupropion, citalopram, mianserina, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos (por ejemplo imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).
- Antieméticos: aprepitant
- Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, la zonisamida. Para evitar la fenitoína intoxicación y concentraciones subterapéuticas de carbamazepina se recomienda para ajustar la concentración plasmática de la fenitoína a 13 microgramos / mL antes de añadir

carbamazepina para el tratamiento. Se han notificado casos raros de un aumento de los niveles plasmáticos de mefenitoína.

- Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. anticonvulsivos alternativos pueden ser se recomienda en pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.
- Antihelmínticos: albendazol.
- Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.
- Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, la paliperidona.
- Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir).
- Ansiolíticos: alprazolam.
- Broncodilatadores o medicamentos contra el asma: Teofilina.
- Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (métodos anticonceptivos alternativos deberían ser considerado).
- Medicamentos cardiovasculares: antagonistas del calcio (por ejemplo, grupo de las dihidropiridinas) felodipina, digoxina, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.
- Corticosteroides: los corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona).
- Fármacos utilizados en la disfunción eréctil: tadalafil.
- Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
- Agentes tiroideos: levotiroxina.
- Otras interacciones con otros medicamentos que contienen estrógenos: productos y / o progestágenos.

### **Combinaciones que requieren una consideración especial**

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 (p.ej. pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada. 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.

### **Interferencia con pruebas serológicas**

La carbamazepina puede resultar en concentraciones de perfenazina falsamente positivas en el análisis por cromatografía de líquidos de gran rendimiento (HPLC) debido a interferencias.

La carbamazepina y el metabolito 10,11-epóxido pueden también dar por resultado una concentración de antidepresivo tricíclico falsamente positiva en el método de fluoroinmunoanálisis de polarización.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas a Carbamazepina, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, p.ej. defectos craneofaciales como labio/paladar hendido, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan distintos sistemas orgánicos.

Las pacientes deberán ser asesoradas respecto a la posibilidad de un incremento del riesgo de malformaciones, ofreciéndoles la posibilidad de un control prenatal.

Los datos de un registro de embarazos norteamericano indican que el porcentaje de malformaciones congénitas significativas definidas como una anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética, diagnosticada en el transcurso de las 12 semanas de vida. Fue del 3,0% (IC del 95%: 2,1 – 4,2%) entre las madres recibieron una monoterapia con carbamazepina durante el primer trimestre de embarazo y del 1,1% (IC del 95%: 0,35 -2,5%) entre las gestantes que no recibieron antiepilépticos (riesgo relativo del 2,7; IC del 95%:1,1-7,0).

Teniendo lo anterior en consideración:

- a) Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- b) Si la mujer tratada con carbamazepina se queda embarazada o tiene pensado quedarse embarazada, o si durante el embarazo surge la necesidad de iniciar el tratamiento con carbamazepina, se deben sopesar cuidadosamente los beneficios previstos frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.
- c) En mujeres en edad fértil, Carbamazepina se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que en las madres que reciben estos fármacos como monoterapia. El riesgo de malformaciones tras la exposición a una politerapia con carbamazepina puede variar dependiendo de los fármacos específicos que se utilizan y pueden ser mayor en las asociaciones politerápicas que incluyen valproato.
- d) Se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y supervisar las concentraciones plasmáticas. Cabe la posibilidad de mantener concentración plasmáticas en el límite inferior de la gama terapéutica de 4 a 12 microgramos / mL, mientras se mantenga el control de las convulsiones. Ciertos datos indican que el riesgo de malformaciones con la carbamazepina puede depender de la dosis, es decir que con una dosis < 400 mg al día el porcentaje de malformación puede ser menor que con dosis mayores de fármaco.
- e) Se debe asesorar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- f) No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

### **Control y prevención**

Se conoce que durante el embarazo se produce un déficit de ácido fólico. Los fármacos antiepilépticos pueden agravar tal deficiencia. La que a su vez puede contribuir a la mayor incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas. Por ello, se recomienda administrar suplementos de ácido fólico durante el embarazo.

### **En el neonato**

Al fin de evitar los trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas de gestación y al recién nacido.

Se han registrado algunos casos de convulsiones o depresión respiratoria en el neonato asociado con el uso materno simultáneo de carbamazepina y otros anticonvulsivos. Se conocen unos pocos casos de vómitos, diarrea o de menor ingestión de alimentos en el neonato asociados al uso materno de carbamazepina. Estas reacciones podrían tratarse de un síndrome de abstinencia neonatal.

### **Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas)**

Debido a la inducción enzimáticas, Carbamazepina puede menoscabar el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen estrógeno y / o progesterona. Es necesario advertir a las mujeres en edad de procrear acerca de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos alternativos cuando reciban tratamiento con carbamazepina.

### **Lactancia**

Carbamazepina se excreta en la leche materna (entre el 25% y el 60% de las concentraciones plasmáticas). Se han de ponderar los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño.

Las madres que toman Carbamazepina pueden dar de lactar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (p.ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas). Ha habido algunas notificaciones de hepatitis colestásica en los recién nacidos expuestos a la carbamazepina durante el período prenatal y/o durante la lactancia. Por lo tanto, los bebés alimentados con leche materna de madres tratadas con carbamazepina deben ser observados cuidadosamente para evitar efectos adversos hepatobiliares.

### **Fertilidad**

Se han notificado casos muy raros de alteración de la fertilidad masculina y espermatogénesis anormal.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La capacidad del paciente para reaccionar puede verse afectada por la condición médica que haya causado convulsiones y reacciones adversas, incluyendo mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, alojamientos deteriorados y visión borrosa, especialmente al principio del tratamiento o durante los reajustes de dosis; los pacientes deberán tenerlo en cuenta al conducir vehículos o manejar maquinaria.

### **4.8. Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Particularmente al inicio del tratamiento con Carbamazepina, o si la dosis inicial es muy elevada o cuando se están tratando pacientes de edad avanzada, ciertos tipos de reacciones adversas se producen muy frecuentemente o frecuente, por ejemplo, las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos), y reacciones alérgicas de la piel.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis desaparecen en unos pocos días, ya sea de forma espontánea o después de una reducción transitoria de la dosis. La ocurrencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC puede ser manifestación de una sobredosis relativa o fluctuación significativa en los niveles plasmáticos. En tales casos, es aconsejable controlar los

niveles plasmáticos y el rango de la dosis diaria en (es decir, 3-4) dosis fraccionadas más pequeñas.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Leucopenia.
	Frecuente	Eosinofilia, trombocitopenia.
	Rara	Leucocitosis, linfadenopatía.
	Muy rara	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.
	No conocida	Depresión de la médula ósea.
Trastornos del sistema inmunológico	Rara	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 (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
	Muy rara	Reacción anafiláctica, edema angioedema, hipogammaglobulinemia.
	No conocida	Síndrome DRESS (erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos)
Infecciones e infestaciones	No conocida	Reactivación de la infección por virus del herpes humano.
Trastornos endocrinos	Frecuente	Edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH), llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.
	Muy rara	Galactorrea, ginecomastia.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Rara	Deficiencia de folato, disminución del apetito.
	Muy rara	Porfiria aguda (porfiria intermitente aguda, porfiria variegata), porfiria no aguda ( porfiria cutánea tardía).
Trastornos psiquiátricos	Rara	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, inquietud, agresión, agitación, estado confusional.
	Muy rara	Activación de la psicosis.
Trastornos del Sistema nervioso	Muy frecuente	Mareo, ataxia, somnolencia.
	Frecuente	Cefalea, diplopía.
	Poco frecuente	Movimientos involuntarios anormales (p.ej. temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
	Rara	Discinesia orofacial, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (p.ej. disartria, farfulleo), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, y paresis.
	Muy rara	Síndrome neuroléptico maligno, meningitis aséptica con mioclonos y disgesia.
	No conocida	Sedación, deterioro de la memoria.
Trastornos oculares	Rara	Trastornos de la acomodación (p.ej. visión borrosa).
	Muy rara	Opacidades lenticulares, conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto	Muy rara	Trastornos del oído, p.ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.
Trastornos cardiacos	Rara	Trastornos de la conducción cardíaca.
	Muy rara	Arritmias, bloqueo aurículoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.
Trastornos vasculares	Rara	Hipertensión o hipotensión.
	Muy rara	Colapso circulatoria, tromboflebitis, tromboembolismo (p.ej. embolismo pulmonar).
Trastornos respiratorios, torácicos y	Muy rara	Hipersensibilidad pulmonar caracterizada p. ej por fiebre, disnea, neumonitis o

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
mediastínicos		neumonía.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas, vómitos.
	Frecuente	Boca seca. Puede ocurrir irritación con supositorios rectales.
	Poco frecuente	Diarrea, estreñimiento.
	Raras	Dolor abdominal.
	Muy rara	Glositis, estomatitis, pancreatitis.
	No conocida	Colitis.
Trastornos hepatobiliares	Rara	Hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.
	Muy rara	Insuficiencia hepática, hepatitis granulomatosa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Dermatitis alérgica, urticaria, que pueden ser graves.
	Poco frecuentes	Dermatitis exfoliativa.
	Rara	Lupus eritematoso sistémico, prurito.
	Muy rara	síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y nodoso, alteraciones de la pigmentación cutánea, púrpura, acné, hiperhidrosis, caída del cabello, hirsutismo
	No conocida	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), queratosis liquenoide, Onicomadesis.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Rara	Debilidad muscular.
	Muy rara	Trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio en el plasma y 25-hidroxi-colecalciferol en la sangre) que conduce a la osteomalacia / osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares.
	No conocida	Fractura.
Trastornos renales y urinario	Muy rara	Nefritis intersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azotemia), aumento de la frecuencia urinaria, retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy rara	Disfunción sexual/impotencia, espermatogénesis anormal (con

Clasificación por sistemas orgánicos	Frecuencia	Reacción adversa
		disminución del recuento de espermatozoides y/o motilidad).
Trastornos generales y condiciones En el sitio de administración	Muy frecuente	Fatiga
Investigaciones	Muy frecuentes	Gamma-glutamyltransferasa (debido a inducción de enzimas hepáticas), por lo general no es clínicamente pertinente.
	Frecuente	Fosfatasa alcalina en sangre.
	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas.
	Muy rara	Aumento de la presión intraocular, aumento del colesterol en sangre, aumento de la lipoproteína de alta densidad, aumento de triglicéridos en sangre.
	No conocida	Prueba de función tiroidea anormales: Disminución de L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de la hormona estimulante de la tiroides en sangre, por lo general sin manifestaciones clínicas, aumento de la prolactina en sangre, densidad ósea disminuida.
* En algunos países asiáticos también reportado como rara. Véase también la sección 4.4.		

#### 4.9. Sobredosis

##### Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al sistema nervioso central, sistema cardiovascular y aparato respiratorio y las reacciones adversas que se mencionan en la sección 4.8.

##### Sistema nervioso central

Depresión del SNC; desorientación, estado de vigilancia insuficiente, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; inicialmente hiperreflexia, seguidamente hiporreflexia; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonía, 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 locomotor

Ha habido casos en los que se notificó rabdomiólisis asociada a toxicidad de la carbamazepina.

### Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación hídrica debida a un efecto de la carbamazepina semejante al de la hormona ADH.

### Datos de laboratorio

Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatina fosfoquinasa muscular.

### **Tratamiento**

No existe un antídoto específico.

El tratamiento depende inicialmente de la situación del paciente; hospitalización. Determinación de la concentración plasmática para confirmar la intoxicación por carbamazepina y precisar el grado de sobredosis.

Vaciamiento del estómago, lavado gástrico y administración de carbón activado. El retraso en el vaciamiento del estómago puede lugar a una absorción tardía, lo cual produce una recaída durante la recuperación de la intoxicación. Tratamiento complementario en una unidad de vigilancia intensiva con monitorización cardíaca y rectificación cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

### **Recomendaciones especiales:**

Hemoperfusión con carbón ha sido recomendado. La hemodiálisis es la efectiva modalidad de tratamiento en el tratamiento de la sobredosis de carbamazepina.

La recaída y el agravamiento de la sintomatología en el 2º y 3er día después de la sobredosis, debido a la absorción retardada, debe ser previsto.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiepiléptico, neurotrópico y psicotropo.

Código ATC: N03AF01. Derivado benzodiazepínico.

Como antiepiléptico, su espectro de acción comprende: crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de crisis epilépticas.

**El mecanismo de acción** de la carbamazepina (sustancia activa), 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 uso- y voltaje-dependientes 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.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción:**

La absorción de la carbamazepina a partir de las tabletas 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 (tabletas masticables 6 horas; jarabe de 2 horas) después de dosis orales únicas. Con respecto a la cantidad de sustancia activa absorbida, no hay diferencias clínicamente significativas entre las formas de dosificación oral. Después de dosis oral única de 400 mg de carbamazepina (tabletas), la concentración máxima media de carbamazepina sin cambios en el plasma es de aprox. 4.5 microgramos/mL.

La biodisponibilidad de Carbamazepina en varias formulaciones orales se ha demostrado que se encuentran entre 85 a 100%.

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 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 cerebroespinal 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:**

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 humano ha sido identificado 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 semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aprox. 36 horas; tras 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 pacientes que reciben tratamiento concomitantemente con otros fármacos inductores del enzima hepático (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la semivida de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.

La semivida de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras una dosis oral única de epóxido.

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

**Características de los pacientes**

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario consideradas como "de rango terapéutico" varían considerablemente de forma interindividual; para la mayoría de los pacientes se ha observado un margen entre 4-12 microgramos/mL, equivalentes a 17-50 micromol/L.

Las concentraciones de carbamazepina-10,11-epóxido (metabolito farmacológicamente activo) constituyen aprox. el 30% de los niveles de carbamazepina.

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

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

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

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de la toxicidad de dosis únicas y repetidas, tolerancia local, genotoxicidad y potencial cancerígeno. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales son insuficientes para descartar un efecto teratogénico de la carbamazepina en los seres humanos.

#### Carcinogenicidad

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 hasta la fecha de que estas observaciones son de alguna relevancia para el uso terapéutico de la carbamazepina en los seres humanos.

#### Toxicidad reproductiva

La administración oral de carbamazepina durante la organogénesis a animales (ratones, ratas, conejos), provocó un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis diarias que causaban toxicidad en las madres (por encima 200 mg / kg / día). Carbamazepina fue teratogénico en una serie de estudios, sobre todo en ratones, sin embargo, no mostraron ningún o un menor potencial teratogénico en las dosis correspondientes a los seres humanos. En un estudio de reproducción en ratas, la descendencia de enfermería demostró una reducción el aumento de peso en un nivel de dosis materna de 192 mg / kg / día.

#### Fertilidad

En estudios de toxicidad crónica de dosis atrofia testicular relacionada y aspermatogénesis producido en ratas que recibieron carbamazepina. El margen de seguridad para este efecto no es conocido.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lauril sulfato de sodio, almidón pregelatinizado (proviene de almidón de maíz), lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico

(proviene de almidón de papa), dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, dióxido de titanio, hidroxipropil metilcelulosa, polietilenglicol, talco, alcohol etílico al 96%\*, agua purificada \*.

\*Se evaporan durante el proceso.

## **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

## **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Consérvese a temperatura no mayor a 30 ° C, protegido de la humedad y la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Carbamazepina se presenta en caja por 30 tabletas en blíster aluminio/PVC.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

## **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucalesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Genfar S.A., con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.

## **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

15 de julio de 2016

## **10. REFERENCIAS**

Regulación de medicamentos y productos sanitarios, Departamento de Salud, Reino Unido, Centro de Información Online de Medicamentos de MHRA.

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1465534537748.pdf>

consultada el 15 de julio de 2016