

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CARBAMAZEPINA 200 mg
Forma farmacéutica:	Tableta de liberación prolongada
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 5 blísteres de PVC/PVDC/AL con 10 tabletas de liberación prolongada cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	UNIQUE PHARMACEUTICAL LABORATORIES, Gujarat, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-24-047-N03
Fecha de Inscripción:	4 de octubre de 2024
Composición:	
Cada tableta de liberación prolongada contiene:	
Carbamazepina	200,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Epilepsia - Convulsiones tónicas generalizadas - clónicas y parciales.

Nota: La carbamazepina no suele ser eficaz en ausencias (petit mal) y convulsiones mioclónicas. Además, la evidencia anecdótica sugiere que puede ocurrir una exacerbación de las convulsiones en pacientes con ausencias atípicas.

El dolor paroxístico de la neuralgia del trigémino.

Para la profilaxis de la psicosis maníaco-depresiva en pacientes que no responden a la terapia con litio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o a fármacos estructuralmente relacionados (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos) o cualquier otro componente de la formulación.

Pacientes con bloqueo auriculoventricular, antecedentes de depresión de la médula ósea o antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej., porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).

El uso de carbamazepina está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

Precauciones:

La carbamazepina debe prescribirse sólo después de una evaluación crítica de riesgo-beneficio y bajo estrecha vigilancia en pacientes con antecedentes de daño cardíaco, hepático o renal, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o ciclos de tratamiento interrumpidos con carbamazepina.

Se recomiendan análisis de orina completos y determinaciones de BUN basales y periódicos.

Hiponatremia

Se sabe que ocurre hiponatremia con carbamazepina. En pacientes con enfermedades renales preexistentes asociadas con niveles bajos de sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos reductores de sodio (por ejemplo, diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de ADH), se deben medir los niveles séricos de sodio antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Posteriormente, se deben medir los niveles de sodio sérico después de aproximadamente dos semanas y luego a intervalos mensuales durante los primeros tres meses durante el tratamiento, o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden aplicarse especialmente a pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una contramedida importante si está clínicamente indicada.

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas mediante inducción enzimática, lo que requiere un aumento de la dosis de la terapia de reemplazo tiroideo en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se sugiere monitorear la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia de reemplazo tiroidea.

Efectos anticolinérgicos

La carbamazepina ha mostrado una actividad anticolinérgica leve; Por lo tanto, se debe observar estrechamente durante el tratamiento a los pacientes con presión intraocular elevada y retención urinaria.

Efectos psiquiátricos

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de confusión o agitación.

Interacciones

La administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de la epóxido hidrolasa con carbamazepina puede inducir reacciones adversas (aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o carbamazepina-10, 11, respectivamente). La dosis de carbamazepina debe ajustarse en consecuencia y/o controlarse los niveles plasmáticos.

La administración concomitante de inductores de CYP3A4 con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y su efecto terapéutico, mientras que la interrupción de un inductor de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de carbamazepina.

La carbamazepina es un potente inductor de CYP3A4 y otros sistemas enzimáticos de fase I y fase II en el hígado y, por lo tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 mediante la inducción de su metabolismo.

Se debe advertir a las pacientes en edad fértil que el uso concomitante de carbamazepina con anticonceptivos hormonales puede hacer que este tipo de anticonceptivo sea ineficaz. Se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos no hormonales cuando se utiliza carbamazepina.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La agranulocitosis y la anemia aplásica se han asociado con la carbamazepina; sin embargo, debido a la muy baja incidencia de estas afecciones, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas para la carbamazepina. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4.7 personas por millón por año de agranulocitosis y 2.0 personas por millón por año de anemia aplásica.

Ocasionalmente o con frecuencia se produce una disminución del recuento de plaquetas o glóbulos blancos en asociación con el uso de carbamazepina. No obstante, se deben obtener

recuentos sanguíneos completos previos al tratamiento, incluidos plaquetas y posiblemente reticulocitos y hierro sérico, como punto de referencia y, posteriormente, periódicamente.

Se debe informar a los pacientes y sus familiares sobre los primeros signos y síntomas tóxicos que indiquen un posible problema hematológico, así como sobre los síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, fácil aparición de hematomas, petequias o hemorragia purpúrica, se debe aconsejar al paciente que consulte inmediatamente a su médico.

Si el recuento de glóbulos blancos o plaquetas es definitivamente bajo o ha disminuido durante el tratamiento, se debe controlar estrechamente al paciente y el hemograma completo. Sin embargo, se debe suspender el tratamiento con carbamazepina si el paciente desarrolla leucopenia grave, progresiva o acompañada de manifestaciones clínicas, por ejemplo, fiebre o dolor de garganta. También se debe suspender la carbamazepina si aparece cualquier evidencia de depresión significativa de la médula ósea.

También se deben realizar pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento y periódicamente después, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. El medicamento debe suspenderse inmediatamente en casos de disfunción hepática agravada o enfermedad hepática aguda.

Algunas pruebas de función hepática en pacientes que reciben carbamazepina pueden resultar anormales, particularmente la gamma glutamil transferasa. Probablemente esto se deba a la inducción de enzimas hepáticas. La inducción enzimática también puede producir elevaciones modestas de la fosfatasa alcalina. Estos aumentos de la capacidad de metabolismo hepático no son una indicación para la retirada de carbamazepina.

Muy raramente se producen reacciones hepáticas graves a la carbamazepina. Se debe evaluar urgentemente el desarrollo de signos y síntomas de disfunción hepática o enfermedad hepática activa y suspender el tratamiento con carbamazepina en espera del resultado de la evaluación.

Se han notificado ideas y comportamientos suicidas en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha demostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un mayor riesgo de carbamazepina.

Por lo tanto, se debe controlar a los pacientes para detectar signos de ideación y conductas suicidas y se debe considerar un tratamiento adecuado. Se debe recomendar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) que busquen atención médica si surgen signos de ideación o comportamiento suicida.

Muy raramente se han notificado reacciones dermatológicas graves, incluida la necrólisis epidérmica tóxica (TEN: también conocida como síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens Johnson (SJS), con carbamazepina. Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden requerir hospitalización, ya que estas afecciones pueden poner en peligro la vida y ser fatales. La mayoría de los casos de SJS/TEN aparecen en los primeros meses de tratamiento con carbamazepina. Se estima que estas reacciones ocurren en 1 a 6 por cada 10.000 nuevos usuarios en países con poblaciones principalmente caucásicas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran reacciones cutáneas graves (p. ej. SSJ, síndrome de Lyell/TEN), se debe suspender la carbamazepina de inmediato y se debe considerar una terapia alternativa.

Reacciones cutáneas

Durante el tratamiento con carbamazepina se han notificado reacciones cutáneas graves y, en ocasiones, mortales, como necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS). Se estima que estas reacciones ocurren en 1 a 6 por cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones principalmente caucásicas, pero se estima que el riesgo en algunos países asiáticos es aproximadamente 10 veces mayor.

Cada vez hay más pruebas del papel de diferentes alelos HLA en la predisposición de los pacientes a reacciones adversas inmunomediadas.

Alelo HLA-B*1502: en chinos Han, tailandeses y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que HLA-B*1502 en individuos de origen chino Han y tailandés está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar síndrome de Stevens-Johnson (SJS) cuando se tratan con carbamazepina. La prevalencia del portador de HLA-B*1502 es aproximadamente del 10% en las poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible, se debe realizar una prueba de detección de este alelo en estos individuos antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Si estos individuos dan positivo, no se debe iniciar el tratamiento con carbamazepina a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que resultan negativos para HLA-B*1502 tienen un riesgo bajo de SJS, aunque las reacciones pueden ocurrir en muy raras ocasiones.

Hay algunos datos que sugieren un mayor riesgo de TEN/SJS grave asociado a la carbamazepina en otras poblaciones asiáticas. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, más del 15 % en Filipinas y Malasia), se puede considerar realizar pruebas en poblaciones genéticamente en riesgo para detectar la presencia de HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo, en poblaciones de ascendencia europea, africanas e hispanas muestreadas y en japoneses y coreanos (< 1%).

Alelo HLA-A*3101: ascendencia europea y poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, como SJS, NET, erupción farmacológica con eosinofilia (DRESS) o pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) y erupción máculopapular menos graves en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en la población europea y alrededor del 10% en la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos graves) del 5,0 % en la población general al 26,0 % entre sujetos de ascendencia del norte de Europa, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0 % al 3,8%.

No hay datos suficientes que respalden una recomendación de detección de HLA-A*3101 antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina.

Si se sabe que los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés son positivos para el alelo HLA-A*3101, se puede considerar el uso de carbamazepina si se cree que los beneficios superan los riesgos.

Otras reacciones dermatológicas

También pueden producirse reacciones cutáneas leves, por ejemplo, exantema macular o máculopapular aislado, que en su mayoría son transitorias y no peligrosas. Por lo general, desaparecen en unos pocos días o semanas, ya sea durante la continuación del tratamiento o después de una disminución de la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de reacciones cutáneas más graves de reacciones transitorias leves, se debe mantener al paciente bajo estrecha vigilancia y considerar la posibilidad de retirar inmediatamente el medicamento si la reacción empeora con el uso continuo.

No se ha encontrado que el alelo HLA-B*1502 prediga el riesgo de reacciones cutáneas adversas menos graves por la carbamazepina, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o una erupción cutánea no grave (erupción máculopapular).

Hipersensibilidad

La carbamazepina puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reactivación del HHV6 asociada con DRESS, un trastorno de hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de desaparición de los conductos biliares (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos),

que pueden ocurrir en varias combinaciones. También pueden verse afectados otros órganos (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

En general, si se producen signos y síntomas que sugieran reacciones de hipersensibilidad, se debe suspender la carbamazepina inmediatamente.

Se debe informar a los pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que entre el 25 y el 30 % de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con la oxacarbazepina (Trileptal).

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y fenitoína.

La carbamazepina debe usarse con precaución en pacientes con convulsiones mixtas que incluyen ausencias, ya sean típicas o atípicas. En todas estas condiciones, la carbamazepina puede exacerbar las convulsiones. En caso de exacerbación de las convulsiones, se debe suspender la carbamazepina.

Puede ocurrir un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el cambio de una formulación oral a supositorios.

Efectos de reducción de dosis y abstinencia.

La retirada brusca de carbamazepina puede precipitar convulsiones, por lo que la retirada de carbamazepina debe ser gradual. Si en un paciente con epilepsia es necesario interrumpir bruscamente el tratamiento con carbamazepina, el cambio a otro fármaco antiepiléptico deberá realizarse, en caso necesario, bajo la cobertura de un fármaco adecuado.

Efectos endocrinológicos

Se ha informado sangrado intermenstrual en mujeres que toman carbamazepina mientras usan anticonceptivos hormonales. La fiabilidad de los anticonceptivos hormonales puede verse afectada negativamente por la carbamazepina y se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que consideren el uso de métodos anticonceptivos alternativos mientras toman carbamazepina.

Las pacientes que toman carbamazepina y requieren anticoncepción hormonal deben recibir una preparación que contenga no menos de 50 pg de estrógeno o se debe considerar el uso de algún método anticonceptivo no hormonal alternativo.

Monitorización de los niveles plasmáticos.

Aunque las correlaciones entre las dosis y los niveles plasmáticos de carbamazepina, y entre los niveles plasmáticos y la eficacia o tolerabilidad clínica son bastante tenues, la monitorización de los niveles plasmáticos puede ser útil en las siguientes condiciones: aumento dramático en la frecuencia de las convulsiones/verificación del cumplimiento del paciente; durante el embarazo; al tratar a niños o adolescentes; en sospecha de trastornos de la absorción; en caso de sospecha de toxicidad cuando se utiliza más de un fármaco (ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Efectos indeseables:

Particularmente al inicio del tratamiento con carbamazepina, o si la dosis inicial es demasiado alta, o cuando se trata a pacientes de edad avanzada, ciertos tipos de reacciones adversas ocurren de manera muy común o común, por ejemplo, reacciones adversas del SNC (mareos, dolor de cabeza, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos), así como reacciones alérgicas en la piel.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis suelen desaparecer en unos pocos días, ya sea de forma espontánea o después de una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas en el SNC puede ser una manifestación de una sobredosis relativa o una fluctuación significativa en los niveles plasmáticos. En tales casos, es aconsejable controlar los niveles plasmáticos y dividir la dosis diaria en dosis fraccionadas más pequeñas (es decir, 3-4).

Las reacciones adversas a los medicamentos de los ensayos clínicos se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican por frecuencia, situándose en

primer lugar las reacciones más frecuentes. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy común (>1/10); común (>1/100 a <1/10); poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100); raros (>1/10.000 a <1/1.000); muy raro (<1/10.000).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.	
Muy común:	Leucopenia.
Común:	Trombocitopenia, eosinofilia.
Raro:	Leucocitosis, linfadenopatía.
Muy raro:	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia pura de glóbulos rojos, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis, anemia hemolítica.
No conocida:	Depresión de la médula ósea.
Trastornos del sistema inmunológico	
Raro:	Trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, erupciones cutáneas, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de desaparición de los conductos biliares (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que se presenta en varias combinaciones. También pueden verse afectados otros órganos (p. ej., hígado, pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
Muy raro:	Reacción anafiláctica, edema, angioedema, hipogammaglobulinemia.
No conocida**:	Erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Infecciones e infestaciones	
No conocida**:	Reactivación de la infección por herpes virus humano 6.
Desordenes endocrinos	
Común:	Edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y disminución de la osmolaridad sanguínea debido a un efecto similar a la hormona antidiurética (ADH), que en casos raros provoca intoxicación por agua acompañada de letargo, vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión y trastornos neurológicos.
Muy raro:	Galactorrea, ginecomastia.
Trastornos del metabolismo y la nutrición.	
Raro:	Deficiencia de folato, disminución del apetito.

Muy raro:	Porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegada), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda).
Desórdenes psiquiátricos	
Raro:	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresión, agitación, inquietud, estado de confusión.
Muy raro:	Activación de la psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy común:	Ataxia, mareos, somnolencia.
Común:	Diplopía, dolor de cabeza.
Poco común:	Movimientos involuntarios anormales (por ejemplo, temblor, asterixis, distonía, tics), nistagmo.
Raro:	Discinesia, trastorno del movimiento ocular, trastornos del habla (por ejemplo, disartria o dificultad para hablar), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia y paresia.
Muy raro:	Síndrome neuroléptico maligno, meningitis aséptica con mioclonías y eosinofilia periférica, disgeusia.
No conocida**:	Sedación, deterioro de la memoria.
Trastornos oculares	
Común:	Trastornos de la acomodación (por ejemplo, visión borrosa)
Muy raro:	Opacidades lenticulares, conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy raro:	Trastornos de la audición, por ejemplo tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, cambios en la percepción del tono.
Trastornos cardíacos	
Raro:	Trastornos de la conducción cardíaca.
Muy raro:	Arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de las arterias coronarias agravada.
Trastornos vasculares	
Extraño:	Hipertensión o hipotensión.
Muy raro:	Colapso circulatorio, embolia (por ejemplo, embolia pulmonar), tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos.	
Muy raros:	Hipersensibilidad pulmonar caracterizada, por ejemplo, por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Desórdenes gastrointestinales	

Muy común:	Vómitos, náuseas.
Común:	Boca seca; con supositorios puede producirse irritación rectal.
Poco común:	Diarrea, estreñimiento.
Raro:	Dolor abdominal.
Muy raro:	Pancreatitis, glositis, estomatitis.
No conocida**:	Colitis.
Trastornos hepatobiliares	
Raro:	Hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome del conducto biliar evanescente, ictericia.
Muy raro:	Insuficiencia hepática, enfermedad hepática granulomatosa.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	
Muy común:	Urticaria, que puede ser dermatitis alérgica grave.
Poco común:	Dermatitis exfoliativa.
Raro:	Lupus eritematoso sistémico, prurito.
Muy raro:	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, eritema nudoso, trastorno de pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.
No conocida**:	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEAG)***, queratosis liquenoide, onicomadesis.
Trastornos musculoesquelético del tejido conectivo y óseos.	
Extraño:	Debilidad muscular.
Muy raro:	Trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxicolecalciferol en sangre) que provocan osteomalacia/osteoporosis, artralgia, mialgia y espasmos musculares.
No conocida**:	Fractura.
Trastornos renales y urinarios.	
Muy raro:	Nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, insuficiencia renal (por ejemplo, albuminuria, hematuria, oliguria y urea en sangre/azotemia), retención urinaria, polaquiuria.
Sistema reproductivo	

Muy raro:	Alteraciones sexuales/disfunción eréctil espermatogénesis anormal (con disminución del recuento y/o motilidad de los espermatozoides).
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	
Muy común:	Fatiga.
Investigaciones	
Muy común:	Aumento de la gamma-glutamilttransferasa (debido a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin relevancia clínica.
Común:	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.
Poco común:	Aumento de las transaminasas.
Muy raro:	Aumento de la presión intraocular, aumento del colesterol en sangre, aumento de las lipoproteínas de alta densidad,
No conocida**:	Disminución de la densidad ósea.

*En algunos países asiáticos también se reporta como poco común.

**Reacciones adversas adicionales a medicamentos procedentes de informes espontáneos (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se derivan de la experiencia postcomercialización con carbamazepina a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, por lo que se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos y sistemas en MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las RAM se presentan en orden de gravedad decreciente.

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

Cada vez hay más evidencia sobre la asociación de marcadores genéticos y la aparición de reacciones adversas cutáneas como SJS, TEN, DRESS, AGEP y erupción máculopapular. En pacientes japoneses y europeos, se ha informado que estas reacciones están asociadas con el uso de carbamazepina y la presencia del alelo HLA-A*3101. Se ha demostrado que otro marcador, HLA-B*1502, está fuertemente asociado con SJS y TEN entre individuos de ascendencia china Han, tailandesa y algunos otros asiáticos.

Posología y modo de administración:

La carbamazepina se administra por vía oral, generalmente dividida en dos o tres dosis.

La carbamazepina se puede tomar durante, después o entre 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, ya que este alelo predice firmemente el riesgo de síndrome de Stevens-Johnson grave asociado a la carbamazepina.

Epilepsia:

La dosis de carbamazepina debe ajustarse a las necesidades de cada paciente para lograr un control adecuado de las convulsiones.

La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a establecer la dosis óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina normalmente requiere concentraciones

plasmáticas totales de carbamazepina de aproximadamente 4 a 12 microgramos/ml (17 a 50 micromoles/litro) (ver Advertencias y Precauciones).

Adultos:

Se recomienda que con todas las formulaciones de carbamazepina se utilice un esquema de dosificación que aumenta gradualmente y que debe ajustarse para adaptarse a las necesidades de cada paciente individual.

La carbamazepina debe tomarse en varias dosis divididas, aunque inicialmente se recomiendan 100-200 mg una o dos veces al día. A esto le puede seguir un aumento lento hasta obtener la mejor respuesta, a menudo de 800 a 1200 mg al día. En algunos casos, pueden ser necesarios 1600 mg o incluso 2000 mg al día.

Ancianos:

Debido a la posibilidad de interacciones medicamentosas, la dosis de carbamazepina debe seleccionarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Niños y adolescentes:

Se recomienda que con todas las formulaciones de carbamazepina se utilice un esquema de dosificación que aumenta gradualmente y que debe ajustarse para adaptarse a las necesidades de cada paciente individual.

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

Las tabletas de carbamazepina no se recomiendan para niños muy pequeños.

5-10 años: 400 a 600 mg al día (2-3 comprimidos de 200 mg al día, que se deben tomar en dosis divididas)

10-15 años: 600 a 1000 mg al día (3-5 comprimidos de 200 mg al día, que se deben tomar en varias dosis divididas).

>15 años de edad: 800 a 1200 mg al día (igual que la dosis para adultos)

Dosis máxima recomendada

Hasta 6 años: 35 mg/kg/día

5-15 años: 1000 mg/día >15 años: 1200 mg/día.

Siempre que sea posible, se deben prescribir agentes antiepilépticos como único agente antiepiléptico, pero si se utilizan en politerapia, se recomienda el mismo patrón de dosificación incremental.

Cuando se añade carbamazepina al tratamiento antiepiléptico existente, se debe hacer de forma gradual manteniendo o, si es necesario, adaptando la dosis del otro antiepiléptico.

Neuralgia trigeminal:

Aumente lentamente la dosis inicial de 200 a 400 mg al día hasta que desaparezca el dolor (normalmente a 200 mg 3 a 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 casos, pueden ser necesarias dosis de 1600 mg de carbamazepina al día. Sin embargo, una vez que el dolor esté en remisión, la dosis debe reducirse gradualmente hasta el nivel de mantenimiento más bajo posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar suspender gradualmente el tratamiento hasta que se produzca otro ataque.

Ancianos:

Posología en neuralgia del trigémino

Debido a las interacciones medicamentosas y a las diferentes farmacocinéticas de los fármacos antiepilépticos, la dosis de carbamazepina debe seleccionarse con precaución en pacientes de edad avanzada.

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 debe aumentarse lentamente hasta que se logre eliminar el dolor (normalmente a 200 mg 3 a 4 veces al día). Luego, la dosis debe reducirse gradualmente hasta el nivel de mantenimiento más bajo posible. La dosis máxima

recomendada es de 1200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar suspender gradualmente el tratamiento hasta que se produzca otro ataque.

Para la profilaxis de la psicosis maníaco-depresiva en pacientes que no responden al tratamiento con litio:

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal / Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) es la principal enzima que cataliza la formación del metabolito activo carbamazepina 10, 11-epóxido. La administración concomitante de inhibidores del CYP 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, lo que podría inducir reacciones adversas. La administración concomitante de inductores de CYP 3A4 podría aumentar la tasa de metabolismo de la carbamazepina, lo que provocaría posibles disminuciones en el nivel sérico de la carbamazepina y en su efecto terapéutico.

De manera similar, la interrupción de un inductor de CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de la carbamazepina, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina. La carbamazepina es un potente inductor de CYP3A4 y otros sistemas enzimáticos de fase I y fase II en el hígado y, por lo tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A4 mediante la inducción de su metabolismo.

La epóxido hidrolasa microsomal humana ha sido identificada como la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol a partir del epóxido de carbamazepina-10,11. La administración concomitante de inhibidores de la epóxido hidrolasa microsomal humana puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina-10,11 epóxido.

Interacciones que resultan en una contraindicación.

El uso de carbamazepina está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO); antes de administrar carbamazepina, se deben suspender los MAO durante un mínimo de 2 semanas, o más si la situación clínica lo permite (ver contraindicaciones).

Agentes que pueden elevar los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Dado que los niveles elevados de carbamazepina en plasma pueden provocar reacciones adversas (por ejemplo, mareos, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de carbamazepina debe ajustarse en consecuencia y/o controlarse los niveles en plasma cuando se usa concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación:

Analgésicos, antiinflamatorios: dextropropoxifeno.

Andrógenos: danazol.

Antibióticos: antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina, claritromicina), ciprofloxacina.

Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, trazodona.

Antiepilépticos: vigabatrina.

Antifúngicos: azoles (p. ej., itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Se pueden recomendar anticonvulsivos alternativos en pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.

Antihistamínicos: loratadina.

Antipsicóticos: olanzapina.

Antituberculosis: isoniazida.

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (por ejemplo, ritonavir).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo.

Medicamentos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol.
Otras interacciones: jugo de pomelo, nicotinamida (solo en dosis altas).

Agentes que pueden aumentar los niveles plasmáticos del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido:

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina-10,11-epóxido pueden provocar reacciones adversas (p. ej., mareos, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de carbamazepina debe ajustarse en consecuencia y/o controlarse los niveles plasmáticos cuando se usa concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación:
Quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

Agentes que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Es posible que sea necesario ajustar la dosis de carbamazepina cuando se utiliza concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación:

Antiepilépticos: oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (para evitar la intoxicación por fenitoína y concentraciones subterapéuticas de carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/mL antes de añadir carbamazepina al tratamiento) y fosfenitoína, primidona y, aunque los datos son en parte contradictorio, posiblemente también clonazepam.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.

Antituberculosis: rifampicina.

Broncodilatadores o fármacos antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Otras interacciones: preparaciones a base de hierbas que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Efecto de la carbamazepina sobre los niveles plasmáticos de agentes concomitantes:

La carbamazepina puede reducir el nivel plasmático, disminuir o incluso anular la actividad de ciertos fármacos. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de los siguientes medicamentos según las necesidades clínicas:

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración prolongada de carbamazepina y paracetamol (acetaminofeno) puede estar asociada con hepatotoxicidad), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (por ejemplo, warfarina y acenocumarol).

Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

Antieméticos: aprepitant

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida.

Para evitar la intoxicación por fenitoína y concentraciones subterapéuticas de carbamazepina, se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml antes de añadir carbamazepina al tratamiento. Ha habido informes raros de un aumento en los niveles plasmáticos de mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. Se pueden recomendar anticonvulsivos alternativos en pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.

Antihelmínticos: albendazol.

Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, paliperidona.

Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam.

Broncodilatadores o fármacos antiasmáticos: teofilina.

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se deben considerar métodos anticonceptivos alternativos).

Fármacos cardiovasculares: bloqueadores de los canales de calcio (grupo de las dihidropiridinas), por ejemplo, felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina. Corticosteroides: corticosteroides (por ejemplo, prednisolona, dexametasona).

Fármacos utilizados en la disfunción eréctil: tadalafilo.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agentes tiroideos: levotiroxina.

Otras interacciones medicamentosas: productos que contienen estrógenos y/o progesteronas.

Combinaciones que requieren una consideración específica:

Se ha informado que el uso concomitante de carbamazepina y levetiracetam aumenta la toxicidad inducida por carbamazepina.

Se ha informado que el uso concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por isoniazida.

La combinación de litio y carbamazepina puede provocar una mayor neurotoxicidad a pesar de que las concentraciones plasmáticas de litio se encuentran dentro del rango terapéutico. El uso combinado de carbamazepina con metoclopramida o tranquilizantes importantes, por ejemplo, haloperidol o tioridazina, también puede provocar un aumento de los efectos secundarios neurológicos. La medicación concomitante con carbamazepina y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede provocar hiponatremia sintomática.

La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (por ejemplo, pancuronio). Se debe aumentar la dosis y monitorear estrechamente a los pacientes para detectar una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida de lo esperado.

La carbamazepina, al igual que otras drogas psicoactivas, puede reducir la tolerancia al alcohol. Por tanto, es aconsejable que el paciente se abstenga de consumir alcohol.

Interferencia con las pruebas serológicas.

La carbamazepina puede dar lugar a concentraciones de perfenazina falsamente positivas en el análisis de HPLC debido a interferencias.

La carbamazepina y el metabolito 10,11-epóxido pueden dar lugar a concentraciones de antidepresivos tricíclicos falsos positivos en el método de inmunoensayo polarizado por fluorescencia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Se sabe que los hijos de madres epilépticas con epilepsia no tratada son más propensos a sufrir trastornos del desarrollo, incluidas malformaciones. Se han notificado trastornos y malformaciones del desarrollo, incluida la espina bífida, y también otras anomalías congénitas, por ejemplo, defectos craneofaciales como labio leporino/paladar hendido, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan a varios sistemas del cuerpo, en asociación con el uso de carbamazepina. Se debe asesorar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y darles la oportunidad de realizarse un examen prenatal. Según los datos de un registro de embarazos de América del Norte, la tasa de malformaciones congénitas mayores, definidas como una anomalía estructural con importancia quirúrgica, médica o cosmética, diagnosticada dentro de las 12 semanas posteriores al nacimiento fue del 3.0 % (IC del 95 %: 2.1 a 4.2 %) entre madres expuestas a monoterapia con carbamazepina en el primer trimestre y 1.1% (IC del 95%: 0.35 a 2.5%) entre las mujeres embarazadas que no tomaban ningún fármaco antiepiléptico (riesgo relativo 2.7; IC del 95%: 1.1 a 7.0).

Teniendo en cuenta estos datos:

Las mujeres embarazadas con epilepsia deben ser tratadas con especial cuidado.

Si las mujeres que reciben carbamazepina quedan embarazadas o planean quedar embarazadas, o si el problema de iniciar el tratamiento con carbamazepina surge durante el

embarazo, se deben sopesar cuidadosamente los beneficios esperados del medicamento frente a sus posibles riesgos, particularmente en los primeros 3 meses de embarazo.

En mujeres en edad fértil, siempre que sea posible, la carbamazepina se debe prescribir en monoterapia, porque la incidencia de anomalías congénitas en los hijos de mujeres tratadas con una combinación de fármacos antiepilépticos es mayor que en los de madres que reciben los fármacos individuales en monoterapia. El riesgo de malformaciones después de la exposición a la carbamazepina como politerapia puede variar según los medicamentos específicos utilizados y puede ser mayor en combinaciones de politerapia que incluyen valproato.

Se deben administrar dosis mínimas eficaces y se recomienda controlar los niveles plasmáticos. La concentración plasmática podría mantenerse en el lado inferior del rango terapéutico de 4 a 12 microgramos/ml siempre que se mantenga el control de las convulsiones. Hay pruebas que sugieren que el riesgo de malformaciones con carbamazepina puede depender de la dosis, es decir, con una dosis < 400 mg por día, las tasas de malformaciones fueron menores que con dosis más altas de carbamazepina.

Se debe asesorar a los pacientes sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y darles la oportunidad de realizarse un examen prenatal.

Durante el embarazo no se debe interrumpir un tratamiento antiepiléptico eficaz, ya que el agravamiento de la enfermedad es perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Monitoreo y prevención

Se sabe que la deficiencia de ácido fólico ocurre durante el embarazo. Se ha informado que los fármacos antiepilépticos agravan la deficiencia. Esta deficiencia puede contribuir al aumento de la incidencia de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres epilépticas tratadas. Por tanto, se ha recomendado la suplementación con ácido fólico antes y durante el embarazo.

En el neonato

Para prevenir trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas del embarazo, así como al recién nacido.

Ha habido algunos casos de convulsiones neonatales y/o depresión respiratoria asociadas con el uso materno de carbamazepina y otros fármacos antiepilépticos concomitantes. También se han notificado algunos casos de vómitos, diarrea y/o disminución de la alimentación neonatales en asociación con el uso materno de carbamazepina. Estas reacciones pueden representar un síndrome de abstinencia neonatal.

Mujeres en edad fértil y medidas anticonceptivas.

Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar una falla en el efecto terapéutico de los medicamentos anticonceptivos orales que contienen estrógeno y/o progesterona. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos alternativos durante el tratamiento con carbamazepina.

Lactancia:

La carbamazepina pasa a la leche materna (alrededor del 25-60% de las concentraciones plasmáticas). Los beneficios de la lactancia materna deben sopesarse frente a la remota posibilidad de que se produzcan efectos adversos en el lactante. Las madres que toman carbamazepina pueden amamantar a sus bebés, siempre que se observe al bebé para detectar posibles reacciones adversas (p. ej., somnolencia excesiva, reacción cutánea alérgica). Ha habido algunos informes de hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a carbamazepina durante el período prenatal o durante la lactancia. Por lo tanto, los lactantes de madres tratadas con carbamazepina deben ser observados cuidadosamente para detectar efectos hepatobiliares adversos.

Fertilidad:

Ha habido informes muy raros de alteración de la fertilidad masculina y/o espermatogénesis anormal.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La capacidad de reacción del paciente puede verse afectada por la afección médica, lo que produce convulsiones y reacciones adversas que incluyen mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, problemas de acomodación y visión borrosa notificadas con carbamazepina, especialmente al inicio del tratamiento o en relación con ajustes de dosis. Por lo tanto, los pacientes deben tener la debida precaución al conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

Sobredosis:

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis que se presentan afectan al sistema nervioso central, cardiovascular y respiratorio.

Sistema nervioso central: depresión del SNC; desorientación, nivel de conciencia reducido, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, dificultad para hablar, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, inicialmente hiperreflexia, luego hiporreflexia; convulsiones, alteraciones psicomotoras, mioclonías, hipotermia, midriasis. Sistema respiratorio: Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular: taquicardia, hipotensión y en ocasiones hipertensión, alteración de la conducción con ensanchamiento del complejo QRS; Síncope asociado con paro cardíaco.

Sistema gastrointestinal: Vómitos, retraso en el vaciamiento gástrico, reducción de la motilidad intestinal.

Sistema musculoesquelético: Ha habido algunos casos en los que se informó rabdomiolisis asociada con toxicidad por carbamazepina.

Función renal: Retención de orina, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación por agua debido al efecto similar a la ADH de la carbamazepina.

Hallazgos de laboratorio: hiponatremia, posiblemente acidosis metabólica, posiblemente hiperglucemia, aumento de la creatinfosfoquinasa muscular.

Tratamiento

No hay un antídoto específico.

El tratamiento debe inicialmente guiarse por la condición clínica del paciente; ingreso al hospital. Medición del nivel plasmático para confirmar la intoxicación por carbamazepina y determinar el tamaño de la sobredosis.

Evacuación del estómago, lavado gástrico y administración de carbón activado. El retraso en la evacuación del estómago puede provocar un retraso en la absorción, lo que lleva a una recaída durante la recuperación de la intoxicación. Atención médica de apoyo en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales:

Se ha recomendado hemoperfusión con carbón. La hemodiálisis es la modalidad de tratamiento eficaz en el tratamiento de la sobredosis de carbamazepina.

Se debe anticipar la recaída y el agravamiento de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido al retraso en la absorción.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: N03A F01

Grupo farmacoterapéutico: N: Sistema Nervioso, N03: Antiepilépticos, N03A: Antiepilépticos, N03AF: Derivados de la carboxamida.

Como agente antiepiléptico su espectro de actividad abarca: crisis parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; convulsiones tónico-clónicas generalizadas, así como combinaciones de este tipo de convulsiones.

El mecanismo de acción de la carbamazepina, el principio activo de la carbamazepina, sólo se ha dilucidado parcialmente. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitadores. Es concebible que la prevención de la activación repetitiva de potenciales de acción dependientes de sodio en neuronas despolarizadas mediante el

bloqueo de los canales de sodio dependientes del uso y del voltaje pueda ser su principal mecanismo de acción.

Mientras que la reducción de la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La carbamazepina se absorbe casi por completo pero relativamente lentamente en los comprimidos. Las tabletas convencionales producen concentraciones plasmáticas máximas medias de la sustancia sin cambios dentro de las 12 horas (tabletas masticables 6 horas; jarabe 2 horas) después de dosis orales únicas. Con respecto a la cantidad de principio activo absorbido, no existe ninguna diferencia clínicamente relevante entre las formas farmacéuticas orales. Después de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina (comprimidos), la concentración máxima media de carbamazepina inalterada en plasma es de aprox. 4,5 µg/ml. Se ha demostrado que la biodisponibilidad de la carbamazepina en diversas formulaciones orales se sitúa entre el 85 y el 100 %.

La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y el grado de absorción, independientemente de la forma farmacéutica de carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario se alcanzan en aproximadamente 1 a 2 semanas, dependiendo individualmente de la autoinducción por carbamazepina y la inducción de hetero-z por otros fármacos inductores de enzimas, así como del estado previo al tratamiento, la dosis y la duración del tratamiento.

Las diferentes preparaciones de carbamazepina pueden variar en cuanto a su biodisponibilidad; Para evitar un efecto reducido o el riesgo de convulsiones eruptivas o efectos secundarios excesivos, puede ser prudente evitar cambiar la formulación.

Distribución

La carbamazepina se une a las proteínas séricas en una proporción del 70-80%. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y la saliva refleja la concentración no unida a proteínas.

Biotransformación

La carbamazepina se metaboliza en el hígado, donde la vía de biotransformación del epóxido es la más importante, produciendo el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como metabolitos principales.

El citocromo P450 3A4 ha sido identificado como la principal isoforma responsable de la formación de carbamazepina 10, 11-epóxido a partir de carbamazepina. La epóxido hidrolasa microsomal humana ha sido identificada como la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol a partir del epóxido de carbamazepina-10,11. El 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan es un metabolito menor relacionado con esta vía. Después de una dosis oral única de carbamazepina, alrededor del 30% aparece en la orina como productos finales de la vía del epóxido.

Otras vías de biotransformación importantes de la carbamazepina conducen a diversos compuestos monohidroxilados, así como al N-glucurónido de la carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

La vida media de eliminación de la carbamazepina inalterada es de aprox. 36 horas después de una dosis oral única, mientras que después de la administración repetida el promedio es de sólo 16 a 24 horas (autoinducción del sistema monooxigenasa hepático), dependiendo de la duración del medicamento. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos inductores de enzimas (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital), se han encontrado valores de vida media de entre 9 y 10 horas en promedio.

La vida media de eliminación media del metabolito 10,11-epóxido en el plasma es de aproximadamente 6 horas después de dosis orales únicas del propio epóxido.

Tras la administración de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina, el 72% se excreta por la orina y el 28% por las heces. En la orina, alrededor del 2% de la dosis se recupera como fármaco inalterado y alrededor del 1% como metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

Características en pacientes

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de carbamazepina consideradas como "rango terapéutico" varían considerablemente entre individuos; para la mayoría de los pacientes se ha informado un rango entre 4 y 12 g/ml, correspondiente a 17 y 50 g/mol/l. Concentraciones de carbamazepina 10, 11-epóxido (metabolito farmacológicamente activo): aproximadamente el 30% de los niveles de carbamazepina.

Debido a la mayor eliminación de carbamazepina, los niños pueden necesitar dosis más altas de carbamazepina (en mg/kg) que los adultos para mantener las concentraciones terapéuticas. No hay indicios de alteración de la farmacocinética de la carbamazepina en pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes.

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

Carcinogenicidad

En ratas tratadas con carbamazepina durante dos años, hubo una mayor incidencia de tumores hepatocelulares en las hembras y de tumores testiculares benignos en los machos. Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia de que estas observaciones sean relevantes para el uso terapéutico de la carbamazepina en humanos.

Toxicidad reproductiva

En estudios con animales en ratones, ratas y conejos, la administración oral de carbamazepina durante la organogénesis provocó un aumento de la mortalidad embrionaria y un retraso del crecimiento fetal en dosis diarias que se asociaron con toxicidad materna (por encima de 200 mg/kg/día). La carbamazepina fue teratogénica en varios estudios, particularmente en ratones; sin embargo, no mostró potencial teratogénico o solo fue menor en dosis relevantes para los humanos. En un estudio de reproducción en ratas, las crías lactantes demostraron un aumento de peso reducido con un nivel de dosis materna de 192 mg/kg/día.

Fertilidad

En estudios de toxicidad crónica, se produjo atrofia testicular y espermatogénesis relacionadas con la dosis en ratas que recibieron carbamazepina. Se desconoce el margen de seguridad para este efecto.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 4 de octubre de 2024.