

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CARPIN® (Carbamazepina)
Forma farmacéutica:	Tableta
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 20 tabletas.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVAG INFANCIA, S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Fabricante, país:	NOVAG INFANCIA, S.A. DE C.V., Ciudad de México, México.
Número de Registro Sanitario:	M-18-075-N03
Fecha de Inscripción:	28 de agosto de 2018
Composición:	
Cada tableta contiene:	
Carbamazepina	200,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Epilepsia. Crisis complejas o simples (con o sin la pérdida de la conciencia) con o sin generalización secundaria.

Crisis generalizadas tónico-clónicas y formas mixtas de convulsiones.

Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares para prevenir y atenuar recurrencias.

Síndrome de abstinencia alcohólica.

Neuralgia idiopática del trigémino.

Neuralgia glossofaríngea idiopática.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina o a fármacos estructuralmente relacionados (p. ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la fórmula.

Pacientes con bloqueo auriculoventricular, con antecedentes de depresión de médula ósea o antecedentes de porfiria intermitente aguda.

Contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs)

Precauciones:

Carbamazepina deberá administrarse solamente bajo supervisión médica.

Se han asociado casos de agranulocitosis y anemia aplásica con carbamazepina. Sin embargo, debido a la baja incidencia de estos padecimientos, son difíciles de obtener estimaciones de riesgo para carbamazepina. Por lo que deberán realizarse conteos sanguíneos antes del tratamiento, incluyendo el conteo de plaquetas, posibles reticulocitos y hierro sérico en forma periódica.

CARPIN® deberá ser suspendido si existe cualquier evidencia de depresión significativa de médula ósea o si aparecen signos y síntomas sugestivos de reacciones severas dermatológicas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson, síndrome Lyell).

CARPIN® debe utilizarse con precaución en pacientes con crisis convulsivas mixtas que incluyen ausencias, típicas o atípicas. En todos estos padecimientos, CARPIN® puede exacerbar las convulsiones.

Las evaluaciones basales y periódicas de la función hepática, particularmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en ancianos, deberá realizarse durante el tratamiento con CARPIN®.

Si el paciente presenta fiebre, dolor de garganta, rash, úlceras bucales, equimosis, petequias o hemorragia purpúrica se deberá informar al médico.

CARPIN® deberá ser prescrito solamente después de una evaluación crítica sobre los posibles beneficios y riesgos para el paciente y bajo monitoreo cuidadoso en pacientes con antecedentes cardíaco, hepático o renal.

Se recomienda realizar exámenes generales de orina y determinaciones de BUN en la basal y periódicamente.

Las reacciones dermatológicas leves que se presentan (p. ej., exantema macular aislado o maculopapular) son transitorias y no peligrosas; generalmente, desaparecen en pocos días o semanas, ya sea durante el curso continuo de tratamiento o posterior a una disminución de dosis. Sin embargo, el paciente debe mantenerse bajo supervisión estrecha.

CARPIN® ha mostrado ligera actividad anticolinérgica. Aquellos pacientes con presión intraocular aumentada deberán ser monitoreados durante el tratamiento. Deberá considerarse la posibilidad de activación de psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de confusión o agitación.

Se ha reportado sangrado en mujeres que toman CARPIN® al mismo tiempo que utilizan anticonceptivos orales. La confiabilidad de los anticonceptivos orales puede encontrarse adversamente afectada por CARPIN® y las mujeres en edad reproductiva se les recomienda de utilizar métodos alternos de anticoncepción durante la administración de CARPIN®.

Si el tratamiento con CARPIN® tiene que ser suspendido abruptamente en un paciente con epilepsia, el cambio a un compuesto antiepiléptico nuevo deberá hacerse bajo el esquema de un fármaco adecuado (p. ej., diazepam I.V.; fenitoína I.V.).

Han habido algunos casos de convulsiones neonatales y/o depresión respiratoria asociados con CARPIN® materno y el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivos. También se han reportado casos de vómito, diarrea y/o de alimentación deficiente en neonatos en asociación con el uso de CARPIN® materno. Estas reacciones pueden representar un síndrome de retiro o suspensión en neonatos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Particularmente al inicio del tratamiento con CARPIN®, o si la dosis inicial es muy alta o cuando se están tratando pacientes de edad avanzada, pueden llegar a ocurrir ciertos tipos de reacciones adversas relacionadas con el SNC (mareo, cefalea, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía).

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis generalmente ceden en pocos días, ya sea de manera espontánea o después de una disminución transitoria de la dosis. La ocurrencia de reacciones adversas relacionadas con el SNC puede ser manifestación de una sobredosis relativa o una fluctuación significativa en los niveles plasmáticos. En dichos casos, es aconsejable monitorear los niveles plasmáticos.

Sistema Nervioso Central:

Neurológico: mareo, ataxia, somnolencia, fatiga, cefalea, diplopía, visión borrosa; movimientos involuntarios anormales (p. ej. temblores, distonía, tics); discinesia orofacial, alteraciones oculomotoras, trastornos del lenguaje (p. ej., disartria, habla mal articulada),

alteraciones coreoatetósicas, neuritis periférica, parestesias, debilidad muscular y síntomas paréticos.

Psiquiátrico: alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, pérdida del apetito, inquietud, comportamiento agresivo, agitación, confusión y activación de psicosis.

Piel: reacciones dermatológicas, urticaria, dermatitis exfoliativa y eritrodermia; síndrome similar al lupus eritematoso, prurito; síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, fotosensibilidad, eritema multiforme y nudoso, alteraciones en la pigmentación de la piel, púrpura, acné, diaforesis y caída del cabello.

Sangre: leucopenia; trombocitopenia, eosinofilia; leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de ácido fólico; agranulocitosis, anemia aplásica, aplasia pura de eritrocitos, anemia megaloblástica, porfiria intermitente aguda, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.

Hígado: elevación de gamma GT (debido a inducción de enzimas hepáticas), generalmente no es clínicamente relevante; fosfatasa alcalina aumentada; transaminasas elevadas; hepatitis por ictericia colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o mixto; y hepatitis granulomatosa.

Tracto Gastrointestinal: náusea, vómito; sequedad de boca; diarrea o estreñimiento; dolor abdominal; glositis, estomatitis y pancreatitis.

Reacciones de Hipersensibilidad: padecimiento de hipersensibilidad retrasada multiorgánica con fiebre, rash, vasculitis, linfadenopatía, padecimientos imitando linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia y pruebas de funcionamiento hepático anormal ocurriendo en diversas combinaciones. También pueden encontrarse afectados otros órganos (p. ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon); meningitis aséptica; con mioclonos y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, angioedema. El tratamiento deberá suspenderse cuando ocurren reacciones de hipersensibilidad.

Sistema Cardiovascular: alteraciones de la conducción cardíaca, hipertensión o hipotensión; bradicardia, arritmias, colapso, falla cardíaca congestiva, empeoramiento de la enfermedad coronaria, tromboflebitis y tromboembolismo.

Sistema Endocrino: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y menor osmolaridad plasmática debido a un efecto por la hormona antidiurética (ADH), conllevando en casos raros a intoxicación por agua acompañado de letargia, vómito, cefalea, confusión mental, anormalidades neurológicas; aumento de la prolactina con o sin manifestaciones clínicas como galactorrea, gineco-mastia, pruebas de funcionamiento tiroideo anormales: disminución de la L-tiroxina (FT4, T4, T3) e incremento de TSH, generalmente sin manifestaciones clínicas; alteraciones del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático) conllevando a la osteomalacia, aumento de los niveles de colesterol, incluyendo el colesterol HDL y los triglicéridos.

Sistema Urogenital: nefritis intersticial, insuficiencia cardíaca, disfunción renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento del BUN/azoemia), frecuencia urinaria, retención urinaria, alteraciones sexuales/impotencia.

Posología y método de administración:

Epilepsia: CARPIN® debe prescribirse en régimen de monoterapia. El tratamiento se iniciará con una dosis diaria baja, que se aumentará lentamente hasta conseguir un efecto óptimo.

Cuando se agrega CARPIN® a un tratamiento antiepiléptico, deberá llevarse a cabo paulatinamente mientras se mantiene o se adapta, en caso necesario, la posología del o de los otros antiepilépticos.

Adultos: Inicialmente 100 a 200 mg una vez al día; se aumentará lentamente la dosis hasta que tenga un efecto óptimo, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. En algunos pacientes pueden ser apropiados 1,600 mg o incluso 2,000 mg al día.

Niños:

En niños menores de 4 años o menos, se puede iniciar con 20-60 mg/día, incrementando 20-60 mg cada 2 días.

En niños mayores de 4 años de edad, el tratamiento debe iniciarse con 100 mg/día, incrementando 100 mg semanalmente.

Las dosis de mantenimiento son 10-20 mg/kg de peso en dosis divididas, por ejemplo:

Hasta 1 año de edad: 100 a 200 mg diarios

1 a 5 años de edad: 200 a 400 mg diarios

6 a 10 años de edad: 400 a 600 mg diarios

11 a 15 años de edad: 600 a 1,000 mg diarios

Neuralgia del trigémino: Se incrementa lentamente la posología inicial de 200 a 400 mg al día, hasta que se instaure la analgesia (normalmente con 200 mg tres o cuatro veces al día) posteriormente, reducción gradual de la dosis hasta un nivel de mantenimiento que sea aún suficiente. Se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día en los pacientes ancianos.

Síndrome de abstinencia alcohólica: La dosis promedio es de 200 mg tres veces al día. En los casos graves puede aumentarse durante los primeros días (p. ej. a 400 mg tres veces al día). Cuando se comience el tratamiento de las manifestaciones graves de supresión, CARPIN® se combinará con sedantes hipnóticos (p. ej. clometiazol, clordiazepóxido). Una vez que se haya remitido el estado agudo, puede continuar administrándose CARPIN® en monoterapia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El citocromo P-4503A4 (CYP 3A4) es la enzima principal que cataliza la formación del compuesto carbamazepina 10,11-epóxido.

La coadministración de inhibidores de la CYP 3A4 puede resultar en mayores concentraciones plasmáticas que a su vez podría inducir reacciones adversas.

Por otro lado, la coadministración de inductores CYP 3A4 puede incrementar la tasa de metabolismo de CARPIN®, por lo tanto, puede conllevar a una disminución potencial en el nivel sérico de carbamazepina y una disminución potencial en su efecto terapéutico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

En mujeres que se encuentran en edad reproductiva deberán recibir, cuando sea posible, CARPIN® como monoterapia, ya que la incidencia de anomalías congénitas en los neonatos de mujeres tratadas con una combinación de fármacos antiepilépticos es mayor que en mujeres recibiendo los fármacos como monoterapia.

Se recomienda administrar dosis efectivas mínimas y monitorearse los niveles plasmáticos. Si se llegara a embarazarse una mujer que esté tomando CARPIN®, o si el problema de iniciar tratamiento con CARPIN® surge durante el embarazo, deberán considerarse los beneficios potenciales del medicamento *versus* sus posibles riesgos, particularmente durante los primeros tres meses del embarazo.

Los neonatos de madres epilépticas se conocen por ser propensos a tener alteraciones del desarrollo, incluyendo malformaciones. La posibilidad de que la carbamazepina, al igual que

otros fármacos antiepilépticos, aumente este riesgo ha sido reportado, aunque se carece de evidencia concluyente de estudios controlados con el uso de carbamazepina como monoterapia. Sin embargo, hay reportes raros sobre alteraciones del desarrollo y de malformaciones, incluyendo espina bífida, en asociación con CARPIN®. Los pacientes deberán ser aconsejados sobre la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y se les puede otorgar la oportunidad de realizarse un tamiz prenatal.

Se conoce que durante el embarazo ocurre la deficiencia de ácido fólico. Se ha reportado que los fármacos antiepilépticos agravan la deficiencia de ácido fólico. Esta deficiencia podría contribuir a una mayor incidencia de defectos del nacimiento en los productos de mujeres epilépticas que fueron tratadas.

Por lo tanto, se recomienda suplemento con ácido fólico antes y durante el embarazo. También se ha recomendado la administración de vitamina K₁ durante las últimas semanas del embarazo a la madre, así como al recién nacido para prevenir que ocurran padecimientos hemorrágicos en los productos.

Lactancia:

La carbamazepina pasa a la leche materna (aproximadamente 25-60% de las concentraciones plasmáticas). Los beneficios de la alimentación al seno materno deberán ser valorados *versus* la posibilidad remota de que ocurran efectos adversos en el recién nacido. Aquellas madres tomando CARPIN® pueden alimentar a sus productos al seno materno siempre y cuando se le vigile al lactante de posibles reacciones adversas (p. ej., somnolencia excesiva, reacciones alérgicas de piel).

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Puede encontrarse deficiente la habilidad de los pacientes de reaccionar por mareo y somnolencia causados por CARPIN®, en especial al inicio del tratamiento o en relación con ajustes de dosis. Los pacientes deben ejercer especial cuidado cuando manejan un vehículo u operan maquinaria.

Sobredosis:

Sistema Nervioso Central: Depresión del SNC; desorientación, agitación, alucinación, coma; visión borrosa, lenguaje farfullante, disartria, nistagmus, ataxia, discinesia; inicialmente hiperreflexia, después hiporreflexia; convulsiones, alteraciones psicomotoras, mioclonos, hipotermia y midriasis.

Sistema Respiratorio: Depresión respiratoria y edema pulmonar.

Sistema Cardiovascular: Taquicardia, hipotensión, en ocasiones hipertensión, alteraciones de la conducción con ampliación del complejo QRS.

Sistema Gastrointestinal: vómito, retraso en el vaciamiento gástrico, disminución de la movilidad intestinal.

Función Renal: Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación por agua debido a un efecto similar a ADH por la carbamazepina.

Se debe realizar atención médica de apoyo en una unidad de cuidados intensivos con monitoreo cardíaco y la corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Se debe realizar lavado gástrico y la administración de carbón activado. El retraso en el vaciamiento gástrico puede resultar retraso en la absorción, conllevando a una recaída durante la recuperación de la intoxicación.

Recomendaciones Especiales:

Hipotensión: Administrar dopamina o dobutamina i.v.

Convulsiones: Administrar una benzodiazepina (p. ej. diazepam) u otro antiepiléptico, p. ej. fenobarbital (con precaución debido a una mayor depresión respiratoria) o paraldehído.

Hiponatremia (intoxicación por agua): Restricción de líquidos e infusión lenta y cuidadosa i.v. de NaCl 0.9%. Estas medidas son útiles para prevenir el daño cerebral.

Ha sido recomendada la hemoperfusión con carbón. Se han reportado no ser muy efectivas la diuresis forzada, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

Debe anticiparse la recaída y el agravamiento de la sintomatología en el segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a retraso en la absorción.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: N03AF01, derivados de la carboxamida.

El mecanismo de acción de la Carbamazepina, sólo ha sido parcialmente dilucidado. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios. Es concebible que la prevención y descargas repetitivas de potenciales de acción dependientes de sodio en neuronas despolarizadas vía uso y bloqueo de los canales de sodio voltaje dependientes puede ser el principal mecanismo de acción. Mientras que la reducción del glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden ser los responsables de los efectos antiepilépticos, el efecto depresor de la producción de dopamina y de la noradrenalina puede ser responsable de las propiedades antidepresivas de la carbamazepina.

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

Absorción: La carbamazepina es absorbida casi por completo, y relativamente lenta a partir de las tabletas. Las tabletas tienen los picos medios de concentración plasmática de la sustancia inalterada en el plazo de 12 horas, después de una dosis oral única. Con respecto a la cantidad de sustancia activa absorbida, no hay ninguna diferencia clínicamente relevante entre las formas de administración oral.

La biodisponibilidad de carbamazepina tabletas es aproximadamente 15% menor a la de otras presentaciones orales. La ingesta de comida no tiene influencia significativa en la tasa y extensión de la absorción, a pesar de la presentación de CARPIN®.

Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de la carbamazepina se obtienen en 1-2 semanas, dependiendo individualmente de la autoinducción de la carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores de enzimas, así como en el estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Distribución: La carbamazepina se une a proteínas plasmáticas en 70-80%. La concentración de la sustancia inalterada en líquido cefalorraquídeo y saliva refleja la porción no unida a proteínas en el plasma (20-30%). Las concentraciones encontradas en la leche materna son equivalentes a 25-60% de los niveles plasmáticos correspondientes. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria; suponiendo absorción completa de carbamazepina, el volumen de distribución aparente oscila desde 0.8 a 1.9 l/kg.

Eliminación: La vida media de eliminación de la carbamazepina sin cambio es de 36 horas en promedio posterior a una dosis oral única, donde con la administración repetida, es de 16-24 horas (autoinducción del sistema hepático monooxigenasa), dependiendo de la duración del medicamento. En pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (p. ej., fenitoína, fenobarbital), se han encontrado valores de vida media en promedio de 9-10 horas.

La vida media de eliminación promedio del metabolito 10,11-epóxido en el plasma es de aproximadamente 6 horas posteriores a dosis orales únicas del epóxido en sí.

Después de la administración de una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina, 72% es excretado en la orina y 28% en las heces. En la orina, aproximadamente 2% de la dosis es recuperada sin cambio y alrededor del 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

La carbamazepina es metabolizada en el hígado, donde la vía epóxida de biotransformación es la más importante, dando como resultado el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales.

El citocromo P-4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación de carbamazepina 10,11-epóxido de la carbamazepina. El 9-hidro-metilo-10-carbamoil-acridan es un metabolito menor relacionado a esta vía.

Después de una dosis oral de carbamazepina, aproximadamente 30% aparece en la orina como producto final de la vía epóxido. Otras vías importantes de biotransformación para la carbamazepina.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de agosto de 2018.