



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CARBAMAZEPINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Derivados de carboxamida.

Código ATC: N03AF01.

3.1. Farmacodinamia

La carbamazepina inhibe la propagación del impulso nervioso desde el foco epiléptico, inhibe la transmisión neuromuscular, reduce de la transmisión nerviosa a nivel del núcleo trigeminal, además de otras acciones como: sedante, anticolinérgica, antidepressiva, relajante muscular, antiarrítmica y antidiurética.

Carbamazepina suprime los ataques de epilepsia psicomotora, automatismo o epilepsia parcial con sintomatología completa (epilepsia temporal), también actúa en las crisis tónico-clónicas generalizadas o gran mal y en la epilepsia jacksoniana o crisis focales motoras. No es activa en el pequeño mal o crisis de ausencias.

Carbamazepina facilita la readaptación social del paciente, es eficaz en régimen monoterápico o combinado con neurolépticos, antidepressivos y litio para tratar la manía y prevenir la enfermedad maniaco-depresiva.

Carbamazepina impide la aparición de paroxismos dolorosos en la mayoría de los casos de neuralgia esencial del trigémino.

3.2. Farmacocinética

El margen terapéutico de la concentración plasmática en estado estable fluctúa entre 21 y 42 $\mu\text{mol/L}$ (equivalentes a 5 - 10 $\mu\text{g/mL}$).

En humanos, la farmacocinética de carbamazepina es diferente si el fármaco se administra en dosis únicas o dosis continuas. Como consecuencia de la autoinducción enzimática que provoca, la media vida de eliminación es de 25 - 65 horas tras dosis única y de 12 - 17 horas tras administración continuada.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Absorción

Se estima que la absorción varía entre el 72% y el 96%, siendo ésta lenta e irregular, con una T_{max} que varía entre 4 y 24 horas. En niños, existe una relación dosis/concentración plasmática más baja que la de los adultos, probablemente por un aclaramiento más rápido.

Distribución

Carbamazepina se fija entre un 70 - 80% a las proteínas plasmáticas y, penetra fácilmente a través de las membranas celulares en los tejidos y líquidos del organismo. El volumen de distribución varía entre 0,8 y 2 L/kg. La concentración de carbamazepina en el cerebro es similar a la del plasma, mientras que en los líquidos cefalorraquídeo y amniótico se encuentra entre el 17 y 31% de la concentración plasmática. La concentración de la sustancia inalterada en la saliva refleja la fracción libre en el plasma (20 - 30%).

Biotransformación

Se metaboliza ampliamente en el hígado (96 - 97%), dando lugar entre otros, al metabolito activo carbamazepina 10,11-epóxido. La vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. La isoforma 3A4 del citocromo P-450 ha sido identificada como la 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 principal vía de excreción es la renal, excretándose del 2 - 3% de la dosis administrada por orina sin metabolizar, y el resto, como metabolitos. En las heces se encuentran cantidades imperceptibles de carbamazepina.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

La administración de carbamazepina a ratones gestantes los días 6 a 16 del embarazo causó efectos teratógenos tales como paladar hendido (defecto que también se presenta en humanos), exencefalia, aumento de los ventrículos cerebrales, hernia umbilical o exónfalo y ojos abiertos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Además, se han encontrado efectos adversos de carbamazepina en los estudios de reproducción en ratas a niveles de dosis 10 a 25 veces superiores a la dosis máxima humana diaria de 1200 mg. Tales alteraciones fueron: costillas soldadas, paladar hendido, anoftalmos o ausencia congénita de los tejidos que rodean los ojos y pérdida de peso de las crías.

4. INDICACIONES

Tratamiento único o asociado de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias y de las convulsiones parciales simples o complejas con o sin generalización secundaria.

Tratamiento de la neuralgia del trigémino y de la neuralgia del glossofaríngeo.

Tratamiento de la manía aguda resistente al tratamiento con litio como monoterapia o terapia adyuvante.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Anticonvulsivante

600 - 1000 mg/día.

Tratamiento de la neuralgia del trigémino y de la neuralgia del glossofaríngeo

100 - 200 mg/día, 2 - 3 veces al día hasta llegar a 600 - 1200 mg/día.

Tratamiento de la manía aguda resistente al tratamiento con litio como monoterapia o terapia adyuvante

100 - 200 mg dos veces al día.

Niños y adolescentes

Anticonvulsivante

10 - 20 mg/kg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La dosis usual establecida.

Insuficiencia hepática

La dosis usual establecida. En insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La dosis usual establecida.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos de carbamazepina se administrarán durante o después de las comidas con un poco de líquido. Es conveniente ajustar la dosis de forma progresiva e individualmente, determinando la dosis óptima mediante niveles plasmáticos (entre 5 y 10 $\mu\text{g/mL}$). Cuando carbamazepina se indique en sustitución de una medicación anterior, ésta se retirará gradualmente.

En adultos es conveniente iniciar el tratamiento con 200 mg, 1 - 2 veces al día, e incrementar gradualmente en 200 mg al día a intervalos semanales hasta obtener la dosis óptima, habitualmente 200 - 400 mg cada 8 - 12 horas. En raras ocasiones se han administrado hasta 1600 mg diarios.

En niños, la dosis de 10 - 20 mg por kg de peso al día, pueden ser distribuidos en 2 o 3 tomas.

Para la terapia de asociación, el ajuste de la dosis de carbamazepina deberá hacerse de forma gradual, manteniendo o disminuyendo los otros fármacos, salvo fenitoína, cuya dosis podrá incrementarse.

En manía, la dosis oscila entre 400 y 1600 mg/día, siendo la usual de 400 - 600 mg/día, repartida en 2 o 3 tomas.

Para la neuralgia del trigémino se debe iniciar el tratamiento con 200 - 400 mg/día e incrementar paulatinamente hasta que se instaure la analgesia (generalmente 200 mg 3 - 4 veces al día); posteriormente se inicia una reducción gradual hasta la dosis mínima eficaz. En pacientes de edades avanzadas o hipersensibles es conveniente iniciar el tratamiento con 100 mg 2 veces al día.

La dosis habitual de mantenimiento es de 400 - 800 mg/día.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio).

La incidencia de reacciones adversas varía entre el 33 - 50%. Aunque en su mayor parte son moderadas, están relacionadas con la dosis, son transitorias y suelen desaparecer sin necesidad de interrumpir la terapia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Leucopenia

Frecuentes: Trombocitopenia, eosinofilia.

Raras: Leucocitosis, linfadenopatía.

Muy raras: Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis, anemia hemolítica.

Frecuencia desconocida: Insuficiencia medular.

Trastornos del sistema inmunitario

Raras: Trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, seudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. Pueden verse afectados otros órganos (p.ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

Muy raras: Reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia.

Frecuencia desconocida: Reactivación de la infección por herpes virus humanos 6.

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Edema, retención de líquido, aumento de peso, hiponatremia y osmolaridad plasmática reducida debido a un efecto análogo al de la vasopresina ADH,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

lo cual conduce, en raras ocasiones, a una intoxicación hídrica acompañada de letargia, vómitos, cefalea, estado confusional y anomalías neurológicas.

Muy raras: Galactorrea, ginecomastia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Deficiencia de folato, falta de apetito.

Muy raras: Porfiria aguda (porfiria intermitente aguda y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tardía).

Trastornos psiquiátricos

Raras: Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación, inquietud (desasosiego), estado confusional.

Muy raras: Activación de la psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Ataxia, mareo, somnolencia.

Frecuentes: Diplopía, cefalea.

Poco frecuentes: Movimientos involuntarios anormales (p.ej., temblor, asterixis, distonía, tics), nistagmo.

Raras: Discinesia, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (p.ej., disartria, habla arrastrada o pastosa), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia, paresia.

Muy raras: Síndrome maligno por neurolépticos, meningitis aséptica con mioclonía y eosinofilia periférica, disgeusia.

Frecuencia desconocida: Sedación, deterioro de la memoria.

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos de la acomodación ocular (p.ej., vista borrosa).

Muy raras: Opacidades lenticulares, conjuntivitis.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: Trastornos auditivos, p.ej., acúfenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio de percepción del tono.

Trastornos cardíacos

Raras: Trastornos de la conducción cardíaca.

Muy raras: Arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de una arteriopatía coronaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos vasculares

Raras: Hipertensión o hipotensión.

Muy raras: Colapso circulatorio, embolia (p.ej., embolia pulmonar), tromboflebitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por, p.ej., fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Vómitos, náuseas.

Frecuentes: Sequedad bucal; con los supositorios puede aparecer irritación rectal

Poco frecuentes: Diarrea, estreñimiento.

Raras: Dolor abdominal.

Muy raras: Pancreatitis, glositis, estomatitis.

Frecuencia desconocida: Colitis.

Trastornos hepatobiliares

Raras: Hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome de conductillos biliares evanescentes, ictericia.

Muy raras: Insuficiencia hepática, hepatopatía granulomatosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Urticaria que puede ser severa, dermatitis alérgica

Poco frecuentes: Dermatitis exfoliativa.

Raras: Lupus eritematoso sistémico, prurito.

Muy raras: Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, eritema nudoso, anomalías de la pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.

Frecuencia desconocida: Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), queratosis liquenoide, onicomadesis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: Debilidad muscular.

Muy raras: Trastornos del metabolismo óseo (disminución de la concentración plasmática de calcio y de la concentración sanguínea de 25-hidroxi-colecalciferol) que provocan osteomalacia u osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares.

Frecuencia desconocida: Fractura.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: Nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (p. ej., albuminuria, hematuria, oliguria y elevación de la urea en sangre/azoemia), retención urinaria, polaquiuria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: Disfunción eréctil o sexual, anomalías en la espermatogénesis (reducción del número de espermatozoides o de su motilidad).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: Elevación de la γ -glutamilttransferasa (debido a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin importancia clínica.

Frecuentes: Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre.

Poco frecuentes: Elevación de las transaminasas.

Muy raras: Presión intraocular elevada, aumento del colesterol en sangre, aumento de las lipoproteínas de alta densidad, aumento de los triglicéridos en sangre. Anomalías en las pruebas de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de la hormona estimulante del tiroides (tirotropina) en sangre, usualmente sin manifestaciones clínicas, aumento de la prolactina en sangre.

Frecuencia desconocida: Disminución de la densidad ósea.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuencia desconocida: Caídas (asociadas a ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional y sedación, inducidos por el tratamiento con carbamazepina).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

El citocromo P-450 3A4 (CYP3A4) es el enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo, el 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina que podría inducir reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP3A4 puede aumentar el metabolismo de carbamazepina, provocando una disminución potencial de los niveles séricos de carbamazepina y del efecto terapéutico. De forma similar, la interrupción del tratamiento con un inductor del CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de carbamazepina, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina.

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

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

Con los Inhibidores de la monoaminoxidasa, se ha observado un incremento de las arritmias cardíacas, crisis hipertensivas y estados convulsivos cuando se asocian con carbamazepina. Por ello, no debe administrarse simultáneamente y esperar al menos un período de 14 días entre el uso de éstos y la carbamazepina.

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina

Dado que los niveles plasmáticos elevados 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. Analgésicos y antiinflamatorios: Dextropropoxifeno, ibuprofeno. Andrógenos: Danazol.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antibióticos: Antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, troleandomicina, josamicina, claritromicina, ciprofloxacino).

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

Antiepilépticos: Estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: Azoles (p.ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol) En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse anticólvulsionantes alternativos.

Antihistamínicos: Terfenadina, loratadina.

Antipsicóticos: Loxapina, olanzapina, quetiapina.

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.

Relajantes musculares: Oxibutinina, dantroleno.

Inhibidores de la agregación plaquetaria: Ticlopidina.

Otros: Zumo de pomelo, nicotinamida (sólo a dosis altas).

Fármacos que pueden elevar los niveles plasmáticos del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido

Dado que el aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina-10,11-epóxido puede producir efectos adversos (p.ej. mareo, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de carbamazepina I se debe ajustar en consecuencia o bien monitorizar los niveles plasmáticos cuando se use utilice de forma concomitante con las sustancias que se describen a continuación: Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida, valpromida, brivaracetam.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina

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

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: Buprenorfina.

Antiepilépticos: Felbamato, fenobarbital, fenitoína (antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/mL para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de carbamazepina) y fosfenitoína, primidona, metosuximida,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

fensuximida, oxcarbazepina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.

Antidepresivos: Mianserina y sertralina.

Broncodilatadores o antiasmáticos: Teofilina, aminofilina.

Antituberculosos: Rifampicina.

Antineoplásicos: Cisplatino o doxorubicina.

Fármacos dermatológicos: Isotretinoína.

Otros: Preparados que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

La coadministración de felbamato puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina asociada con un aumento de la concentración del epóxido de carbamazepina. A su vez, cómo se indica a continuación, carbamazepina, puede disminuir la concentración sérica de felbamato.

Se ha informado que la isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o el aclaramiento plasmático de la carbamazepina y de la carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Efectos de carbamazepina sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente

Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos y disminuir o incluso anular el efecto de ciertos fármacos.

Las dosis de los siguientes fármacos deberán ajustarse de acuerdo a los requerimientos clínicos:

Analgésicos y antiinflamatorios: Buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración a largo plazo de carbamazepina y paracetamol puede estar asociado con hepatotoxicidad), fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: Doxyciclina, rifabutina.

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

Antieméticos: Aprepitant.

Antiepilépticos: Clobazam, lamotrigina, eslicarbazepina, tiagabina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, zonisamida, oxcarbazepina. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/mL para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de mefenitoína.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Antifúngicos: Itraconazol, voriconazol. En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse un tratamiento anticonvulsivantes alternativo.

Antihelmínticos: Praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: Imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Ansiolíticos: Alprazolam, midazolam.

Corticosteroides: Prednisolona, dexametasona.

Medicamentos utilizados para la disfunción eréctil: Tadalafilo.

Antivirales: Inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, p.ej. indinavir, ritonavir, saquinavir.

Broncodilatadores y antiasmáticos: Teofilina

Anticonceptivos: Anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Antidepresivos: Bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos p.ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina.

Anticoagulantes: Anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edosaban).

Inmunosupresores: Ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agentes de la tiroides: Levotiroxina.

Fármacos cardiovasculares: Bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), p.ej. felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, ivabradina.

Otros: Productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica

Se ha notificado que el uso concomitante de carbamazepina y 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 neurolepticos (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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

El uso concomitante de carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxaban, diabigatrán, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda una estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

La carbamazepina puede dar falsos positivos de concentraciones de perfenazina por interferencia con el análisis de HPLC.

La carbamazepina y el 10,11-epóxido metabolito puede dar lugar a falsos positivos de concentraciones de antidepresivos tricíclicos en el método de determinación inmune por fluorescencia polarizada.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En pacientes con lesiones hepáticas, renales, enfermedad cardiovascular, edad avanzada y glaucoma.

En pacientes que realicen actividades que impliquen coordinación y estados de alerta mental.

Carbamazepina puede causar anemia aplásica y agranulocitosis con un riesgo 11 veces superior al de la población general, aunque el riesgo de la población no tratada sea bajo (aproximadamente 4,7 pacientes por millón de población y año en el caso de la agranulocitosis y 2 pacientes por millón de población y año para la anemia aplásica). En la mayoría de los casos (81%) la agranulocitosis ocurre durante los tres primeros meses de la terapia y son pocos los que aparecen tras cinco años de tratamiento.

Su uso con otros anticonvulsivantes amerita el ajuste de dosis individuales de acuerdo a la concentración plasmática de cada fármaco.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

El consumo de alcohol puede alterar las concentraciones plasmáticas del fármaco modificando la respuesta terapéutica.

Se recomienda control periódico de los niveles sanguíneos de carbamazepina a objeto de evitar toxicidad. Se debe realizar control hematológico durante el tratamiento y hasta por dos años posterior a la administración inicial del fármaco.

Durante el tratamiento con este producto, debe efectuarse pruebas de funcionalismo hepático, renal, de médula ósea y funcionalismo tiroideo.

Se ha descrito toxicidad neurológica reversible cuando este fármaco se combina con litio, por ello, los pacientes que toman esta combinación deben vigilarse cuidadosamente.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1 - 6 de cada 10000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.

Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA de los pacientes en la predisposición inmunológica para estas reacciones adversas.

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante los primeros meses de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (por ejemplo, erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con carbamazepina debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de carbamazepina, no debe ser utilizado de nuevo por el paciente.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Alelo HLA-B*1502 en población china Han, tailandesa y otras poblaciones asiáticas

El alelo HLA-B*1502 en individuos de origen chino Han y tailandés se ha asociado con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) cuando fueron tratados con carbamazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 es de un 10% en poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Si estos pacientes dan positivo, la carbamazepina no debe ser utilizada a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que dieron negativo para el alelo HLA-B*1502 presentan riesgo bajo de desarrollar el Síndrome de Stevens Johnson, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.

Hay algunos datos que indican un aumento del riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ y NET, asociadas al tratamiento con carbamazepina en otras poblaciones de Asia. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas de genética en poblaciones de riesgo para la presencia del alelo HLA-B*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo, en descendientes de europeos, africanos, en poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

Alelo HLA-A*3101 en descendientes europeos y en poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el alelo HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5,0% en la población general hasta un 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5,0% a 3,8%.

Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”

No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina.

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

Limitaciones del estudio genético

Los resultados del estudio genético no sustituyen al control clínico ni al manejo del paciente. Muchos pacientes asiáticos, positivos al HLA-B*1502 y tratados con carbamazepina no desarrollan SJS y pacientes negativos a HLA-B*1502 de cualquier raza pueden desarrollar SJS. Lo mismo para los pacientes HLA-A*3101 positivos tratados con carbamazepina que no desarrollen SJS, TEN, DRESS, AGEP y exantema maculopapular y HLA-A*3101 negativos de cualquier raza que pueden desarrollar estas reacciones adversas dermatológicas graves. No se ha estudiado el papel de otros posibles factores para desarrollar y enfermar de estas reacciones adversas dermatológicas graves como la dosis AED, el cumplimiento, las medicaciones y enfermedades concomitantes y el nivel de control dermatológico.

Otras reacciones dermatológicas

También pueden aparecer 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 HLA-A*301 se ha asociado a menos reacciones cutáneas para carbamazepina, tales como el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o rash leve (erupción maculopapular). Sin embargo, el alelo HLA-B*1502 no ha resultado ser un factor predictivo de riesgo para experimentar las mencionadas reacciones dermatológicas.

Hipersensibilidad

La carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, retardada, con fiebre, erupción, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de la función hepática anormales y síndrome de fuga



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que pueden aparecer en varias combinaciones. Pueden verse afectados otros órganos (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

El alelo HLA-A*3101 se ha asociado a la aparición del síndrome de hipersensibilidad, incluido el rash maculopapular.

Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a carbamazepina deberán ser informados de que aproximadamente el 25 - 30% de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina.

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y medicamentos antiepilépticos aromáticos (p. ej. fenitoína, primidona y fenobarbital).

En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con carbamazepina inmediatamente.

Crisis epilépticas

La carbamazepina debe ser utilizado con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, la carbamazepina puede exacerbar crisis epilépticas. En el caso de que aparezcan crisis epilépticas deberá interrumpirse el tratamiento.

Hiponatremia

Se sabe que la carbamazepina provoca hiponatremia. En pacientes con enfermedades renales asociadas a un bajo contenido en sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que disminuyen los niveles de sodio (p. ej. diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de hormona antidiurética) se les debe controlar los niveles de sodio sérico antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Después, deben determinarse los niveles séricos de sodio a las dos semanas y luego, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento o en función de las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo pueden aparecer, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una buena contramedida, si está clínicamente indicado.

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de la inducción de enzimas requiriendo un aumento de la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

recomienda controlar la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea.

Efectos anticolinérgicos

La carbamazepina ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada y retención urinaria deberán ser estrechamente controlados durante el tratamiento.

Efectos psiquiátricos

Deberá tenerse en cuenta la activación de una psicosis latente y en pacientes de edad avanzada, de los estados de confusión o agitación.

Idea y comportamiento suicida

En pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se ha constatado ideas y comportamientos suicida. Un metaanálisis de un ensayo clínico controlado randomizado con placebo ha mostrado un ligero aumento de riesgo de idea y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, por lo que han de controlarse los signos de ideas y comportamientos suicidas en los pacientes, además de considerarse un tratamiento adecuado. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicida.

Efectos endocrinos

Se han comunicado casos de metrorragias en mujeres tratadas con carbamazepina y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, la carbamazepina disminuye la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil el uso de otras formas de contracepción mientras estén tomando este medicamento.

Caídas

El tratamiento con carbamazepina se ha asociado con ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, confusión y sedación que puede producir caídas y, como consecuencia, fracturas y otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o que estén usando medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se debe considerar de forma recurrente la evaluación completa del riesgo de caída en pacientes tratados con carbamazepina a largo plazo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Control de los niveles plasmáticos

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

Suspensión brusca del tratamiento

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

8.2. Embarazo

La carbamazepina atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y producir otros efectos adversos en el desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la carbamazepina durante el embarazo se asocia a una frecuencia de malformaciones importantes entre 2 y 3 veces mayor que la de la población general, en la que la frecuencia es del 2 al 3 %. Se han notificado malformaciones en la descendencia de mujeres que utilizaron carbamazepina durante el embarazo, que incluyen defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino o fisura palatina, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos y otras anomalías que afectan a varios sistemas corporales. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para detectar estas malformaciones. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron carbamazepina, sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos, durante el embarazo. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios, por lo que no puede descartarse un riesgo.

Si una mujer tiene previsto quedarse embarazada, se debe hacer todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si una mujer se queda embarazada mientras toma carbamazepina,



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

debe ser remitida a un especialista para que reevalúe el tratamiento con carbamazepina y considere otras opciones de tratamiento.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospecha su existencia.

Mujeres en edad fértil

Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, uno de los cuales debe ser un método de barrera. Al elegir el método anticonceptivo se deben evaluar las circunstancias individuales de cada caso y hacer que la paciente participe en la decisión.

8.3. Lactancia

No se administre durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a carbamazepina y otros componentes de la fórmula.

Administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Depresión de la función hematopoyética.
Bloqueo auriculoventricular.
Porfiria.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

Los primeros síntomas y signos de la sobredosis ocurren de 1 - 3 horas luego de la administración, siendo frecuentes las alteraciones neuromusculares que se caracterizan por: agitación, temblores, convulsiones, ataxia, vértigo, trastornos psicomotores o de la conciencia, incluso coma profundo; alteraciones respiratorias (respiración irregular y depresión respiratoria); trastornos gastrointestinales (como náuseas y vómitos); cardiovasculares (taquicardia, hipotensión, hipertensión y alteraciones en el electrocardiograma); eritema de la cara, trastornos de la conducción y renales (como: anuria, oliguria y retención). Estas reacciones son en general benignas, pero pueden ser graves a dosis muy elevadas (60 g).

10.2. Tratamiento

No hay antídoto específico. Se debe iniciar el tratamiento con la evacuación del fármaco mediante lavado gástrico y administración de carbón activado para prevenir su absorción. Se tomarán medidas de carácter general y tratamiento sintomático. Para favorecer la excreción del fármaco se efectuará hemodiálisis (si hay insuficiencia renal) y administración de diuréticos o diuresis forzada y laxantes (en pacientes conscientes puede provocarse el vómito). Como anticonvulsivantes pueden utilizarse diazepam o fenobarbital. Deberán tomarse medidas para mantener una función cardiorrespiratoria adecuada. La respiración y la función cardíaca (electrocardiograma), tensión arterial, temperatura corporal, reflejo pupilar y función renal y vesical, se vigilarán durante unos días, como mínimo 72 horas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento

En caso de erupciones cutáneas, fiebre y úlceras de la boca y/o dolor de garganta consulte al médico.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

No suspenda el medicamento sin la indicación de su médico tratante.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA.

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2024