

216068



Composición

Cada comprimido de liberación prolongada de **Auration® CR 200** contiene: Carbamazepina 200 mg, excipientes c.s.

Cada comprimido de liberación prolongada de **Auration® CR 400** contiene: Carbamazepina 400 mg, excipientes c.s.

Indicaciones

- **Epilepsia**
Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con Crisis epilépticas mixtas.
- **Auration® CR** es adecuado tanto en monoterapia como en terapia combinada.
- **Auration® CR** no suele ser efectivo en las ausencias (petit mal) ni en las Crisis epilépticas mioclónicas
- **Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco depresiva.**
- **Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glossofaríngeo.**
- **Síndrome de abstinencia al alcohol.**

Dosis y administración

Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido. En pacientes de edad avanzada la dosis de **Auration® CR** se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética que presentan los fármacos antiepilépticos.

Epilepsia

Siempre que sea posible, **Auration® CR** se prescribirá en régimen de monoterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja, que se incrementará lentamente hasta conseguir el efecto óptimo.

La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a fijar la dosificación óptima. Si se añade **Auration® CR** a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/ de los otros antiepilépticos.

Adultos

Inicialmente 100-200 mg una o dos veces al día; aumentar lentamente la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. En algunos pacientes puede ser apropiada una dosis de 1600 mg al día.

Niños

Para niños menores de 4 años se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/día aumentándola de 20-60 mg cada dos días. Para niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándolo en 100 mg a intervalos semanales.

Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas, ej.:

- Niños hasta 1 año: 100-200 mg diarios
- Niños de 1-5 años: 200-400 mg diarios
- Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios
- Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios.

Neuralgia del trigémino

La dosis inicial de 200-400 mg diarios se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día.

Síndrome de abstinencia del alcohol

La dosis promedio es de 200 mg tres veces al día. En casos graves puede aumentarse durante los primeros días (ej. hasta 400 mg tres veces al día). Al principio del tratamiento de los síntomas graves de abstinencia, **Auration® CR** deberá administrarse en combinación con fármacos hipnótico-sedantes (ej. clometiazol, clordiazepóxido). Una vez remitido el estado agudo, puede continuarse con **Auration® CR** en régimen de monoterapia.

Manía y profilaxis de la enfermedad maniaco-depresiva

El rango de dosis es de aprox. 400-1600 mg al día, siendo la dosis más usual de 400-600 mg diarios divididos en 2-3 tomas. En la manía aguda, la dosis se incrementará de forma bastante rápida, mientras que para la terapia de mantenimiento de los trastornos bipolares, se recomienda efectuar pequeños incrementos de dosis.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier componente de la formulación.
- Bloqueo aurículoventricular
- Antecedentes de depresión de la médula ósea
- Antecedentes de porfirias hepáticas
- Administración concomitante de IMAOs

Precauciones y advertencias

Auration® CR solo debe ser prescrito bajo supervisión médica. En pacientes con antecedentes de problemas cardíacos, hepáticos o renales, reacciones adversas hematológicas a otros fármacos, o periodos interrumpidos de tratamientos con **Auration® CR**, éste sólo deberá prescribirse después de una valoración del riesgo-beneficio y bajo estricto control del paciente.

Efectos hematológicos

Auration® CR se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica con baja incidencia. Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con **Auration® CR** cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la disminución del recuento de plaquetas o leucocitos es transitoria, y es poco probable que indiquen las fases iniciales de un cuadro de anemia aplásica o agranulocitosis. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico. Si durante el tratamiento, los recuentos de leucocitos o plaquetas se mantienen de forma permanente por debajo de los niveles normales o descienden se realizará un control estricto del hemograma del paciente. Si existe evidencia de depresión significativa de la médula ósea se suspenderá la medicación. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, aparición de magulladuras de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

Reacciones dermatológicas graves

Se ha visto que el HLA-B*1502 de personas de origen chino Han y tailandés está altamente asociado con el riesgo de desarrollar una reacción dermatológica grave conocida como el Síndrome de Steve Johnson (SSJ), cuando se encuentra en tratamiento con carbamazepina. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, buscar este alelo a estas personas. En el caso de resultar positivo, no se les debería dar carbamazepina a menos que no existiera otra opción terapéutica. Pacientes que resultaron ser negativos a HLA-B*1502 tienen menor riesgo de SJS, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.

Otras reacciones dermatológicas

También pueden aparecer reacciones cutáneas leves, 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. El paciente debe mantenerse bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.

Hipersensibilidad

Auration® CR puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, al hígado, órganos hematopoyéticos y sistema linfático u otros órganos, de forma individual o conjunta en el contexto de una reacción sistémica. Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a carbamazepina deberán ser informados de la posibilidad de experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina. Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y fenitoína. En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con **Auration® CR** inmediatamente.

Crisis epilépticas

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

Función hepática

Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con **Auration® CR** se efectuarán controles de la función hepática. Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.

Función renal

Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de BUN al inicio del tratamiento y periódicamente después.

Efectos anticolinérgicos

Auration® CR ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada 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 suicidas. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicidas.

Efectos endocrinos

Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con **Auration® CR** y anticonceptivos orales. **Auration® CR** puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los fármacos que contienen estradiol y/o progesterona independientemente de su vía de administración y por tanto, puede disminuir su fiabilidad (ej. fallo de contracepción).

Control de los niveles plasmáticos

Puede ser útil monitorizar los niveles plasmáticos de carbamazepina en los siguientes casos: aumento brusco de la frecuencia de las crisis/verificación del cumplimiento de la medicación por el paciente; embarazo, tratamiento de niños y adolescentes, sospecha de trastornos de absorción o de toxicidad al tomar más de un medicamento.

Suspensión brusca del tratamiento

La suspensión brusca del tratamiento puede provocar crisis epilépticas. Si en un paciente epiléptico debiera suspenderse bruscamente el tratamiento con **Auration® CR**, el cambio a un nuevo antiepiléptico debería efectuarse bajo la protección de un fármaco adecuado.

Interacciones

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina pueden provocar reacciones adversas (ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis de **Auration® CR** 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

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

Antidepresivos: viloxazina, fluoxetina, fluvoxamina, posiblemente desipramina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxacina,

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

Antifúngicos: azoles (ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol)

Antihistamínicos: terfenadina, loratadina.

Antipsicóticos: loxapina, olanzapina, quetiapina.

Antituberculosos: isoniazida

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

Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo

Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol

Relajantes musculares: oxibutina, dantroleno.

Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina.

Otros: zumo de pomelo, nicotinamida (en adultos, sólo a dosis altas).

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

La dosis de **Auration® CR** deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con: Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina

La dosis de **Auration® CR** puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con:

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina

Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína y fosfenitoína, primidona, metosuximida, 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*).

Se ha informado que la isotretinoína altera la farmacocinética de la carbamazepina y de la carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Efectos de Auration® CR 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: metadona, paracetamol, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona.

Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, tiagabina, topiramato, clonazepam, etosuximida, pirididona, ácido valproico, felbamato, zonisamida, oxcarbazepina. Los niveles plasmáticos de fenitoína pueden aumentar o disminuir con carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol

Antihelmínticos: praziquantel

Antineoplásicos: Imantinib

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam

Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.

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

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Antidepresivos: bupropión, citalopram, nefazodona, trazodona, antidepresivos tricíclicos ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina. El uso de **Auration® CR** no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs); antes de administrar **Auration® CR** el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite.

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (ej. warfarina, fenprocumol, dicumarol, acenocumarol.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus

Agentes de la tiroides: levotiroxina

Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), ej. felodipino, digoxina.

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. El tratamiento concomitante de **Auration® CR** y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática. La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes, 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 bloque neuromuscular más rápida que la esperada. La carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; es recomendable la abstinencia alcohólica, teniendo en cuenta también los medicamentos con alcohol en su composición.

Embarazo

La descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Carbamazepina, como los principales fármacos antiepilépticos, puede aumentar este riesgo, aunque no se tiene evidencias concluyentes. Se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas a **Auration® CR**, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, ej. defectos craneofaciales, malformaciones

cardiovasculares, hipospadias y otras anomalías.

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- En mujeres en edad fértil, **Auration®** CR se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas es mayor con los tratamientos combinados
- Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos.
- Se sopesarán cuidadosamente los beneficios potenciales frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.
- Las pacientes deberán ser asesoradas respecto a la posibilidad de un incremento del riesgo de malformaciones, ofreciéndoles la posibilidad de un control prenatal.
- Sin embargo, durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debe ser interrumpido dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

Control y prevención

Durante el embarazo se produce un déficit de ácido fólico que se ve agravado por el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Este déficit puede contribuir al aumento en la incidencia de defectos de nacimiento de hijos de madres epilépticas tratadas. Por ello se recomienda un tratamiento suplementario de ácido fólico antes y durante el embarazo.

En el neonato

Se recomienda administrar vitamina K, tanto a la madre, durante las últimas semanas del embarazo, como al recién nacido, para prevenir trastornos hemorrágicos en éste. Por otro lado, ha habido algunos casos de crisis epilépticas y/o depresión respiratoria en el neonato asociado con el tratamiento de **Auration®** CR en la madre y el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. Se ha comunicado algunos casos de vómitos, diarrea y/o disminución del apetito del neonato en relación al uso de **Auration®** CR por la madre. Estas reacciones pueden ser el síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Carbamazepina pasa a la leche materna. Las madres que toman **Auration®** CR pueden dar de mamar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).

Fertilidad

Ha habido informes de casos raros de alteración de la fertilidad masculina

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas

Auration® CR puede menoscabar la capacidad de reacción provocando mareos y somnolencia y también visión borrosa, especialmente al principio del tratamiento o durante los reajustes de dosis.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves son las hematológicas, dermatológicas, hepáticas y cardiovasculares. Especialmente al inicio del tratamiento con **Auration®** CR, en pacientes de edad avanzada o dosis altas, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, ej. efectos adversos en el SNC (vértigos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopia); náuseas, vómitos y reacciones alérgicas cutáneas. Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede indicar una relativa sobredosis o fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

Frecuencia de las reacciones adversas: muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Raras: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.

Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, porfirias, reticulocitosis y posiblemente anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de la desaparición del conducto biliar, todas ellas en diferentes combinaciones.

Pueden verse afectados otros órganos (ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

Muy raras: meningitis aséptica con mioclonos y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, edema angioneurótico.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH), llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.

Muy raras: aumento de la prolactinemia con o sin manifestaciones clínicas como ginecomastia, galactorrea; pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina y aumento de la TSH sanguínea, normalmente sin manifestaciones clínicas; trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxi-colecalciferol sanguíneo), que puede dar lugar a osteomalacia/osteoporosis; niveles elevados de colesterol sanguíneo, incluyendo colesterol-HDL y triglicéridos.

Trastornos psiquiátricos

Raras: alucinaciones, depresión, anorexia, inquietud, agresión, agitación, estado confusional.

Muy raras: activación de la psicosis.

Trastornos del Sistema nervioso

Muy frecuentes: mareo, ataxia, somnolencia, fatiga.

Frecuentes: cefalea, diplopia, trastornos de la acomodación (ej. visión borrosa).

Poco frecuentes: movimientos involuntarios anormales; nistagmo.

Raras: discinesia orofacial, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla, coreoatletosis, neuropatía periférica, parestesias, y parestias.

Muy raras: trastornos del gusto. Síndrome Neuroléptico Maligno.

Trastornos oculares

Muy raras: opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada.

Trastornos del oído y del laberinto

Muy raras: trastornos del oído, ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.

Trastornos cardíacos

Raras: trastornos de la conducción cardíaca, hipertensión o hipotensión.

Muy raras: bradicardia, arritmias, BAV con síncope, ICC, agravamiento de la coronariopatía, tromboflebitis, tromboembolismo (ej. embolismo pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: boca seca.

Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento.

Raras: dolor abdominal.

Muy raras: glositis, estomatitis, pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Muy frecuentes: aumento de gamma-GT (debido a inducción enzimática hepática), normalmente sin relevancia clínica.

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Poco frecuentes: aumento de las transaminasas.

Raras: hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.

Muy raras: hepatitis granulomatosa, fallo hepático.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: dermatitis alérgica, urticaria, que pueden ser graves.

Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa y eritrodermia.

Raras: lupus eritematoso sistémico, prurito, síndrome de Stevens-Johnson en población asiática.

Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y nodoso, alteraciones de la pigmentación cutánea, púrpura, acné, hiperhidrosis, caída del cabello, hirsutismo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raras: debilidad muscular.

Muy raras: artralgia, dolor muscular, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinario

Muy raras: nefritis intersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la uremia/azoemia), aumento de la frecuencia urinaria, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raras: disfunción sexual/impotencia, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de esperma y/o motilidad).

Exploraciones complementarias

Muy raras: hipogammaglobulinemia

Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al SNC, sistema cardiovascular y aparato respiratorio.

Sistema nervioso central

Depresión del SNC; desorientación, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonos, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio

Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Sistema cardiovascular

Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope en asociación con paro cardíaco.

Tracto gastrointestinal

Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación hídrica.

Datos de laboratorio

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

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte y administración de dosis repetidas de carbón activado y mantenimiento de la vía aérea, pudiendo requerir el ingreso hospitalario. Se determinarán los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación por carbamazepina y determinar el grado de sobredosis. Se realizará una evacuación del contenido gástrico, lavado gástrico y administración de dosis repetidas de carbón activado para evitar una absorción retardada de **Auration®** CR que pudiera ocasionar una recaída del paciente. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en la UCI con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales:

Hipotensión: administrar dopamina o dobutamina i.v.

Trastornos del ritmo cardíaco: tratamiento individualizado.

Convulsiones: administrar una benzodiazepina u otro antiepiléptico, ej. fenobarbital (con precaución por el aumento de la depresión respiratoria) y paraldehído en el caso de que se produzca *status epilepticus* resistente al tratamiento

Hiponatremia: restricción de líquidos e infusión lenta y cuidadosa de solución de NaCl al 0,9% por vía i.v. Estas medidas pueden ser útiles para prevenir una lesión cerebral.

Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La diuresis forzada, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal han demostrado no ser efectivas.

Se deberá prever una recaída o agravamiento de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a una absorción retardada.

Propiedades farmacológicas

Propiedades farmacodinámicas

La acción de la carbamazepina, sólo se ha elucidado parcialmente. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio es posiblemente el principal mecanismo de acción de la carbamazepina. Mientras que la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar en gran medida los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de sus propiedades antimaniacas.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La absorción de la carbamazepina a partir de los comprimidos es relativamente lenta y prácticamente completa. Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas a las 12 horas en promedio. La ingestión de alimentos no tiene influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida. Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario consideradas como "rango terapéutico" varían considerablemente de forma interindividual: para la mayoría de los pacientes se han comunicado rangos entre 4 a 12 microgramos/ml. Las concentraciones del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aprox. un 30% de los niveles de carbamazepina. El estado estacionario se alcanza al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción

propia de la carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Distribución:

La carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cerebroespinal y en la saliva refleja la porción libre en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática. La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria.

Metabolismo:

Carbamazepina se metaboliza en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11- transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. El citocromo P4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo.

Eliminación:

La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aprox. 36 horas; tras administración repetida es en promedio sólo de 16-24 horas, dependiendo de la duración del tratamiento. La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces.

Características en pacientes:

Niños

Debido a un aumento en la eliminación de carbamazepina, los niños pueden requerir dosis mayores de carbamazepina (en mg/kg) que los adultos. Los parámetros farmacocinéticos de distribución de **Auration®** CR son similares en niños y adultos. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y la dosis de **Auration®** CR en niños no es buena. Carbamazepina se metaboliza a 10,11 epóxido de carbamazepina (metabolito que ha demostrado ser equipotente a carbamazepina como anticonvulsivante en modelos animales) más rápidamente en grupos de edad más jóvenes que en adultos. En niños menores de 15 años, existe una relación inversa entre el ratio de epóxido de carbamazepina/ carbamazepina y el aumento de edad (en un informe varió de 0,44 en niños menores de 1 año a 0,18 en niños entre 10-15 años de edad.)

Ancianos

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

Pacientes con alteración de las funciones hepática o renal

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

Presentaciones

Auration® CR 200 estuches conteniendo 20 y 30 comprimidos de 200 mg de carbamazepina de liberación prolongada.

Auration® CR 400 estuches conteniendo 20 y 30 comprimidos recubiertos de 400 mg de carbamazepina de liberación prolongada.

Condiciones de conservación

Conservar a temperatura ambiente (15°C - 30°C).

NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (C.I.A.T.) – Tel.: 1722



Elaborado por:

EUROFARMA URUGUAY S.A.

Democracia 2132

Tel.: 2401 5454 - Fax: 2402 0808

Montevideo - Uruguay

www.eurofarma.com.uy