

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 1 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

## MONOGRAFIA CLINICA FARMACOLOGICA

### 1.- Denominación:

**Nombre** : Carbamazepina

**Principio Activo** : Carbamazepina

**Forma Farmacéutica** : Comprimidos

### 2.- Presentación:

- **Carbamazepina comprimidos 200 mg.**

Cada comprimido contiene:

|               |        |
|---------------|--------|
| Carbamazepina | 200 mg |
| Excipientes   | c.s.   |

### 3.- Fórmulas:

**Fórmula Global** : C<sub>15</sub> H<sub>12</sub> N<sub>2</sub> O

**P.M.** : 236,3

4.- **Categoría** : Anticonvulsivante. Analgésico (neuralgias del trigénimo).

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 2 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

## 5.- **Indicaciones:**

### **Epilepsia:**

Carbamazepina se usa en el manejo profiláctico de accesos parciales con sintomatología compleja (epilepsia del lóbulo temporal o sicomotora). Convulsiones tónico clónicas generalizadas (gran mal). Cuadros mixtos que incluyen convulsiones parciales con sintomatología compleja, convulsiones generalizadas tónico-clónicas y otros accesos parciales o generalizados. Los pacientes con convulsiones parciales y sintomatología compleja, responden mejor que aquellos con otros tipos de convulsiones.

El fármaco es inefectivo en el manejo del petit mal.

### **Neuralgia del trigénimo:**

Carbamazepina es usada en el tratamiento del dolor asociado con neuralgia trigeminal. Carbamazepina no es un simple analgésico y no debería emplearse para aliviar un dolor facial trivial.

## 6.- **Posología:**

Las dosis de Carbamazepina deben ser cuidadosamente ajustadas de acuerdo a la respuesta y requerimientos individuales. Es importante comenzar la terapia con dosis bajas y luego proceder a aumentar o disminuir la dosis.

### **Epilepsia:**

La dosis inicial para adultos y niños mayores de 12 años es de 200 mg, dos veces al día. La dosis puede ser aumentada paulatinamente hasta que la respuesta óptima es alcanzada.

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 3 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

La dosis generalmente no debería exceder el gramo diario en niños entre 13 y 15 años y 1,2 g diarios en pacientes mayores de 15 años, sin embargo, hay pacientes que han requerido 1,6 - 2,4 g diarios.

La terapia de mantención consiste en administrar 800 mg a 1,2 g diariamente. Esta es determinada por el médico según la respuesta clínica a la menor dosis posible.

En niños entre 6 - 12 años, la dosis inicial es de 100 mg, dos veces al día. La dosis no debe exceder el gramo diario y la dosis de mantención es de 400 - 800 mg diarios.

#### **Neuralgia del trigénimo:**

La dosis inicial es de 100 mg, dos veces al día; la dosis puede incrementarse en los días siguientes en 100 mg, cada 12 horas, hasta conseguir el alivio del dolor.

Generalmente se llega a una dosis de mantención de 400 - 800 mg diarios, la dosis diaria total no debe exceder los 1,2 g al día.

#### **7.- Farmacología:**

La acción farmacológica de la Carbamazepina, involucra principalmente la limitación de la propagación del impulso nervioso, por reducción del potencial de transmisión sináptica.

Carbamazepina ayuda a aliviar el dolor en neuralgias del trigémino, por reducción de la transmisión sináptica en los núcleos trigeminales.

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 4 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

La Carbamazepina ha demostrado también actividad sedante, anticolinérgica, antidepresiva, relajante muscular, antiarrítmica, antidiurética e inhibidora de la transmisión neuromuscular. La Carbamazepina tiene sólo una débil propiedad analgésica.

## 8.- Farmacocinética:

**Absorción:** Carbamazepina es absorbida lenta y erráticamente luego de una administración oral. Los peaks en las concentraciones plasmáticas terapéuticas óptimas adecuadas para todos los pacientes, no ha sido aún determinada, las concentraciones para el efecto anticonvulsivante y alivio del dolor trigeminal son usualmente 3 - 14 mcg/ml.

**Distribución:** Carbamazepina es distribuida ampliamente en todo el organismo, ha sido detectada en el líquido cefalorraquídeo, cerebro, fluido duodenal, bilis y saliva. Atraviesa la placenta y se acumula en el tejido fetal, con altas concentraciones en el hígado y riñones, y bajas en el cerebro y pulmones. El medicamento es distribuido a la leche. La unión a proteínas es de un 75 a 90%.

**Eliminación:** Carbamazepina tiene una vida media relativamente larga, de 8 - 72 horas, la variabilidad se debe a que es capaz de inducir su propio metabolismo.

El destino metabólico de la Carbamazepina no ha sido completamente elucidado. La mayor vía metabólica parece ser la oxidación por las enzimas microsomales hepáticas para formar un metabolito activo el Carbamazepina 10, 11 - epóxido, el cual es casi completamente metabolizado a trans - 10,11- dihidroxi - 10, 11 - dihidrocarbamazepina; Carbamazepina puede también sufrir hidroxilación aromática para formar 2 - hidroxicarbamazepina y 3 - hidroxicarbamazepina.

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 5 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

Además la droga se metaboliza formando 9- hidroximetil - 10 - carbomoil - acridan.

Carbamazepina y sus metabolitos son excretados por la orina y alrededor del 1 - 3% es excretada inalterada.

## 9.- **Información para su prescripción:**

### **Precauciones:**

Carbamazepina puede producir efectos adversos peligrosos que principalmente consisten en alteraciones hematopoyéticas, cardiovasculares, hepáticas y renales. Cuando se ven efectos adversos serios, se debe discontinuar el uso del medicamento, es importante recordar que al suspender abruptamente el fármaco puede precipitar las convulsiones o estatus epilépticos.

Los pacientes deben ser cuidadosamente examinados antes de iniciar la terapia y permanecer durante todo el período de tratamiento bajo supervisión médica.

Carbamazepina puede exacerbar las convulsiones en algunos niños con desórdenes epilépticos mixtos.

Las personas que reciben este medicamento deben hacerse exámenes oculares periódicos, ya que la carbamazepina tiene actividad anticolinérgica moderada, aumentando la presión intraocular.

### **Contraindicaciones:**

El fármaco no debería ser administrado en pacientes con una historia previa de depresión de la médula ósea y/o hipersensibilidad al fármaco o personas que han mostrado tener sensibilidad a algunos de

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 6 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

los antidepresivos tricíclicos.

### **Interacciones con otros fármacos:**

Carbamazepina induce el metabolismo de: fenitoína, doxiciclina, haloperidol, warfarina y contraceptivos orales, por inducción de las enzimas microsomales hepáticas.

Aumentan la concentración plasmática de la Carbamazepina : verapamilo, eritromicina, fluoxetina.

La teofilina induce el metabolismo de la Carbamazepina y viceversa.

La terapia combinada con IMAO no es recomendada, ya que estos fármacos potencian y prolongan la acción de la Carbamazepina. Por lo tanto, un período de al menos 14 días sin medicación debería observarse cuando el paciente se cambia a una terapia con Carbamazepina.

**Uso en Pediatría:** La seguridad y eficacia en niños menores de 6 años no ha sido establecida.

**Uso en embarazo y lactancia:** El uso seguro de Carbamazepina durante el embarazo no ha sido establecido. Datos epidemiológicos han sugerido que existe una asociación entre el uso de Carbamazepina durante el embarazo y ciertas anormalidades congénitas tal como la Espina Bífida. Los anticonvulsivantes no deberían ser discontinuados en las mujeres embarazadas en donde el medicamento es administrado para prevenir la epilepsia mayor debido a la fuerte posibilidad de precipitar el estatus epiléptico con hipoxia o amenaza de muerte.

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 7 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

En resumen Carbamazepina debería ser administrada sólo cuando los potenciales beneficios superan los posibles riesgos a la madre y al feto.

La seguridad durante la lactancia no ha sido establecida. Debido a los potenciales y serios efectos adversos para el niño que amamanta, debe decidirse, entre discontinuar el fármaco o el amamantamiento.

#### **10.- Reacciones Adversas:**

Los efectos laterales más comunes de la Carbamazepina, usualmente en las etapas iniciales de la terapia son, vértigo, somnolencia y ataxia.

**Hematológicos:** Leucopenia, agranulocitosis, eosinofilia, leucocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, hiponatremia, depresión de la médula ósea y púrpura.

**Cardiovasculares:** Los efectos adversos cardiovasculares (alguno de los cuales pueden ser fatales) incluyen falla cardíaca congestiva, agravamiento de la hipertensión, hipotensión, síncope y colapso, edema, tromboflebitis primaria, tromboflebitis recurrente, agravamiento de la enfermedad arterial coronaria, arritmias, bloqueo aurículo ventricular.

|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 8 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

**Hepáticos:** Anormalidades en los resultados de los exámenes de la función hepática, hepatitis e ictericia hepatocelular y calestasica.

**Sistema Nervioso:** Mareos, vértigo, somnolencia, fatiga, ataxia, alteraciones de coordinación, confusión, dolor de cabeza, nistagmus, visión borrosa, alucinaciones visuales, diplopia transitoria, hiperacusia, alteraciones oculomotoras.

**Sistema génitourinario:** frecuencia urinaria, retención urinaria aguda, oliguria con aumento de la presión sanguínea, azotemia, falla renal e impotencia.

**Sistema gastrointestinal:** Náusea, vómito, dolor gástrico y abdominal. Diarrea, constipación, anorexia, sequedad de la boca, glositis y estomatitis.

**Reacciones dermatológicas y de sensibilidad:** Rash pruríticos y edematosos, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, alteraciones en la pigmentación de la piel, necrosis epidérmica tóxica y dermatitis exfoliativa.

## 11.- Información Toxicológica:

### **Toxicidad aguda:**

Manifestaciones: Una sobredosis de Carbamazepina produce mareo, ataxia, somnolencia, estupor, náusea, vómitos, intranquilidad, agitación y desorientación, tremor, movimientos involuntarios, reflejos anormales, midriasis, nistagmus, flushing, cianosis y retención urinaria. Puede desarrollarse hipo o hipertensión, coma.



|                                            |           |                                                |             |
|--------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-------------|
| LABORATORIO CHILE S.A.<br>SANTIAGO - CHILE |           | GERENCIA INVESTIGACION<br>Y CONTROL DE CALIDAD |             |
| DEPARTAMENTO DESARROLLO                    |           |                                                |             |
| CARBAMAZEPINA                              |           |                                                |             |
| Fecha: Agosto/96                           | Página: 9 | Producto N° MF151                              | Versión : 2 |

Tratamiento: Consiste en inducir emesis o lavado gástrico y terapia general de soporte. Debe monitorearse el ECG, especialmente en los niños, para detectar disfunción cardíaca.

### **Mutagenicidad y Carcinogenicidad:**

Estudios de mutagenicidad en mamíferos y bacterias no ha mostrado evidencia de problemas al respecto.

Carbamazepina ha producido un aumento dosis dependiente en la incidencia de tumor hepatocelular en ratas hembras y adenomas en células intestinales en los machos. La importancia clínica de ésta no es conocida.

### **12.- Bibliografía:**

- DRUG INFORMATION AHFS 1995. Pág. 1449 - 1453.
- THE MERCK INDEX 1989 Pág. 269.
- MARTINDALE, The Extra Pharmacopoeia. Pág. 295 - 298.