



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.

• Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glosofaríngeo.

Auration® CR no es un analgésico y no debe ser utilizado para el alivio de dolores triviales.

Dosis y administración

Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido. Deben consumirse enteros y nunca deben ser masticados o partidos.

Epilepsia:

• Adultos y niños mayores de 12 años: Inicialmente 200 mg una o dos veces al día; aumentar lentamente la dosis semanalmente hasta que se obtenga la respuesta óptima, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. No se debería exceder los 1000mg diarios en niños de entre 12 y 15 años, 1200mg diarios en pacientes por encima de los 15 años. Mantenimiento: ajustar la dosis al nivel efectivo mínimo, usualmente entre 800 y 1200mg diarios.

• Niños entre 6 y 12 años: Inicialmente: 100mg dos veces al día. Incrementar la dosis semanalmente añadiendo 100mg diarios usando un régimen de dos veces al día hasta que se obtenga la respuesta óptima. La dosis generalmente no excede los 1000mg diarios. Mantenimiento: ajustar la dosis al nivel efectivo mínimo, usualmente entre 400 y 800mg diarios.

• Niños menores de 6 años: Inicialmente: Auration CR no está recomendado.

• Terapia combinada: Auration CR puede utilizarse solo o con otros anticonvulsivantes. Cuando se añade uno nuevo, se debe hacer gradualmente mientras los otros anticonvulsivantes se mantienen o se disminuyen gradualmente.

Neuralgia del trigémino: Inicial: el primer día 100mg dos veces al día, siendo la dosis diaria 200mg. Esta dosis puede incrementarse de a 200mg diarios haciendo incrementos de 100mg cada 12 horas. No exceder los 1200mg diarios. Mantenimiento: el control del dolor se puede mantener en la mayoría de los pacientes con 400 a 800mg diarios. Sin embargo, algunos pacientes pueden mantenerse con tan solo 200mg diarios, y otros pueden requerir tanto como 1200mg diarios. Por lo menos una vez cada 3 meses se debería intentar reducir la dosis al nivel efectivo mínimo o incluso discontinuar el medicamento.

Contraindicaciones

• Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier componente de la formulación.

• Antecedentes de depresión de la médula ósea.

• Administración concomitante de IMAOs. Antes de la administración de **Auration®** CR, se debe discontinuar el uso de IMAOs por un mínimo de 14 días o un periodo mayor si la situación clínica lo permite.

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 períodos 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. Existen casos de reacción de la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunos de estos eventos pueden llegar a ser fatales. Por lo general pero no exclusivamente, se presentan con fiebre, erupciones, linfadenopatía, inflamación facial, en asociación con el compromiso de otros órganos, como hepatitis, nefritis, anomalidades hematológicas, miocarditis, miositis que a veces se asemeja a una infección viral. Eosinofilia suele estar presente. Es importante saber que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad pueden estar presente aunque las erupciones no sean evidentes. Si dichos síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado de inmediato. Si no se puede determinar una etiología alternativa para los síntomas, **Auration®** CR debe ser discontinuado.

• 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

Se han descrito erupciones cutáneas que pueden amenazar la vida del paciente (síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) con el uso de Carbamazepina, inicialmente aparecen como puntos o machas circulares rojizas, a menudo con una ampolla central. Otros signos adicionales que pueden aparecer son llagas en la boca, garganta, nariz, genitales y conjuntivitis (ojos hinchados y rojos). Estas erupciones en la piel que pueden amenazar la vida del paciente, a menudo van acompañadas de síntomas de gripe. La erupción puede progresar a la formación de ampollas generalizadas o descamación de la piel.

• Hipersensibilidad

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. Si existe historial de hipersensibilidad, se deberá evaluar el riesgo beneficio y, si se comenzó el tratamiento con carbamazepina, los

síntomas de hipersensibilidad deberán ser cuidadosamente monitreados.

• Anafilaxia y Angioedema

Se han reportado casos raros de anafilaxia y angioedema de laringe, glotis, labios y párpados, luego de tomar la primera dosis o dosis subsiguientes. Angioedema asociado a edema de laringe puede ser fatal. Si un paciente desarrolla alguna de estas reacciones con **Auration®** CR, se debe discontinuar el uso del medicamento y buscar un tratamiento alternativo. Estos pacientes no deben volver a tomar carbamazepina.

• 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.

Efectos hepáticos, desde pequeñas elevaciones de las enzimas hepáticas a casos raros de fallo hepático han sido reportados. En algunos casos, los efectos hepáticos pueden progresar a pesar de la discontinuación del tratamiento con **Auration®** CR. A su vez han sido reportados casos raros de síndrome de desaparición del conducto biliar. Este síndrome consiste en un proceso coléstatico que envuelve la destrucción o desaparición de conductos biliares intrahepáticos.

Los síntomas descritos para los efectos hepáticos son vómito/nausea, anorexia e ictericia.

Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.

• Función renal

Puede desarrollarse hiponatremia causada aparentemente por el síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). El riesgo de desarrollar SIADH parece ser dosis dependiente. Pacientes mayores y aquellos tratados con diuréticos tienen un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Los síntomas de hiponatremia incluyen: dolor de cabeza, crisis epilépticas nuevas o de mayor frecuencia, dificultad para concentrarse, confusión, debilidad e inestabilidad que puede ocasionar caídas. Se debe considerar discontinuar la administración de **Auration®** CR en pacientes con síntomas de hiponatremia.

• 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 un aumento del riesgo de 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 endócrinos

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).

• 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,

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: oxibutinina, 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, ácido valproico.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina

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

Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína y fosfenitoína, primidona, metosuximida, fensuximida.

Broncodilatadores o Antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Antituberculosos: rifampicina,

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina

Efectos de Auration® CR sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitanteente:

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 con los requerimientos clínicos: **Analgésicos y antiinflamatorios:** metadona, paracetamol, tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol, olanzapina, risperidona, ziprasidona.

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

Antifúngicos: itraconazol

Antihelmínticos: praziquantel

Antineoplásicos: Imantinib

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam

Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Antidepresivos: bupropión, citalopram, nefazodona, trazodona,

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (ej. Warfarina, rivaroxabán, apixabán)

Imunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus.

Agentes de la tiroides: levotiroxina

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

Bloqueadores neuromusculares: rocuronio, vecuronio, pancuronio.

Combinaciones que requieren una consideración específica

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 neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos.

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 bifida y otras anomalías congénitas, ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y otras anomalías.

Si se utiliza **Auration®** CR durante el embarazo, o si la paciente tiene un embarazo mientras toma esta medicación, deberá ser informada del riesgo potencial para el feto.

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. 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 abruptamente dado que el agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

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).

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.

Efectos en combinación con el consumo de alcohol

Se debe tener precaución cuando se consume alcohol en combinación con una terapia con **Auration®** CR, debido a un posible efecto sedante adictivo.

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.

Se ha reportado alteraciones en la función de la tiroides en terapia combinada con otros medicamentos anticonvulsivantes.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Raros: 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, anemia, 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 mioclono y eosinofilia periférica; reacción anafiláctica, edema angioneurótico.

Trastornos endócrinos

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-hidroxico-calcitriol 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, diplopía, 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, coreoatetosis, neuropatía periférica, parestias, 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 coléstatica, parengimatosas (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 espermia y/o motilidad).

Exploraciones complementarias

Muy raras: hipogammaglobulinemia

Metabolismo

Fiebre, hiponatremia, descenso en los niveles plasmáticos de calcio,