

CARBAMAZEPINA – propunere protocol

1. Denumire științifică:
Carbamazepinum
2. Clasa de medicamente de care aparține:
Antiepileptice (ATC: N03AF01)
3. Forme farmaceutice (1):
Comprimate 200mg, 400mg
Comprimate eliberare prelungită 150mg, 200mg, 300mg, 400mg, 600mg
Suspensie orală: 100mg/5ml
4. Profil farmacologic (28, 29):
 - inhibitor/modulator al canalelor de sodiu voltaj dependente.
 - modulator allosteric al receptorilor GABA_A.
5. Farmacocinetică:
 - absorbție gastro-intestinală lentă, biodisponibilitate 85-100% cu variații individuale mari, legare de proteinele plasmatică 70-80%. (1, 28)
 - metabolizare hepatică, în principal prin intermediul CYP3A4. Calea predominantă de metabolizare presupune conversia la 10,11-epoxycarbamazepina, metabolit la fel de activ. (1, 28)
 - eliminată prin urină sub forma metabolizată (72 % din doza administrată), dar și sub forma nemetabolizată (1 – 2 %), aproximativ 28 % se elimină pe calea biliară. (1)
 - concentrația plasmatică maximă: de obicei la 4-8 ore de la ingestie, dar poate fi chiar și la 24 de ore în special după administrarea unei doze mari (28).
 - timpul de înjumătățire: după o singură doză este între 26-65 ore (35-40 de ore pentru formele cu eliberare prelungită), la doze repetate e considerabil mai rapidă (12-17 ore) datorită auto-inducerii metabolizării, pentru metabolitul activ este de aproximativ 34 de ore (1, 29).
 - inductor al: CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4, și UG. Metabolizată prin: CYP1A2, CYP2C8, CYP3A4. (28)
6. Mecanism de acțiune (28, 29):
 - blochează propagarea potențialelor de acțiune; stabilizează membrana neuronală; scade eliberarea de neurotransmitatori
 - crește hiperpolarizarea membranelor
 - inhibă eliberarea de glutamat
 - efectul de încetinire a procesului de refacere a dopaminei și a noradrenalinei ar putea fi responsabil de proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei (1).
7. Indicații principale:
 - Tulburarea bipolară I: - tratament de întreținere, monoterapie sau combinații (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8) în special la pacienții cu rezistență relativă, contraindicații sau intoleranță la tratamentul cu litiu (ANMDM) (1, 2, 9, 10, 11, 12).
 - tratamentul episoadelor maniacale, monoterapie, combinații (4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13)
 - tratamentul episoadelor hipomaniacale, mixte (ANMDM, FDA) (1, 3, 7, 9).
 - Sevrăjul alcoolic (14, 15, 16, 17, 18), prevenirea convulsiilor de sevrăjul alcoolic (ANMDM) (1, 15, 17).

8. Alte indicatii:

- Tulburarea bipolară I: episoadele depresive (4, 5, 9).
- TAB II: tratament de intretinere (4, 5, 6, 12).
- Episoade maniacale cu elemente mixte, Episoade depresive cu elemente mixte (19).
- Depresia monopolară: tratament de intretinere (20, 21).
- Schizofrenie: adjuvant (22, 23, 24, 29, 31, 34).
- Alte psihoze: adjuvant (29, 31, 34).
- Tulburare de stress posttraumatic: linia a treia (25, 26).
- Tulburare de personalitate borderline (27, 31).
- Depresia unipolară (30, 31, 32, 33).
- Simptome non-cognitive din demență (31, 35, 36).

9. Efecte secundare, foarte frecvente și frecvente (1):

- amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate, cefalee, diplopie, tulburări de acomodare (de exemplu, încrețșarea vederii).
- leucopenie, eozinofilie, trombocitopenie.
- greață, vărsături, uscăciunea gurii.
- reacții alergice cutanate, urticarie care poate fi severă.
- hiponatremie și reducerea osmolarității plasmei datorită unui efect de tip hormon antidiuretic, care a determinat în cazuri rare intoxicație cu apă însoțită de letargie, vărsături, cefalee, confuzie mentală, tulburări neurologice.
- edeme, retenție hidrică, creștere în greutate.
- creșterea gamaglobulinei (secundara inducției enzimactice hepatice), de obicei fără importanță clinică, creșterea valorii serice a fosfatazei alcaline.

10. Dozare:

- intervalul uzual 400–1200 mg/zi (29)
- în tulburarea bipolară, adulți: initial 200-400 mg/zi în 2 prize, creștere treptată până la controlul adecvat al simptomelor, doza uzuală 400-600 mg/zi, maximum 1600mg/zi (1, 37).
- la întreruperea tratamentului, scăderea treptată a dozelor (3, 37).

11. Supradoza (1, 3, 31):

- poate fi letală
- semne și simptome: tulburări ale stării de conștiință, somnolență, comă, dizartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii (în special la copii), deprimare respiratorie, edem pulmonar; tahicardie, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tulburări de conducere cu lărgirea complexului QRS, sincopă asociată cu stop cardiac; vărsături, greață, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale; retenție urinară, oligurie sau anurie; hiponatremie, posibil acidoză metabolică.

12. Utilizare la grupe de pacienți cu risc crescut:

- Contraindicații (1, 2): bloc atrioventricular; antecedente de mielosupresie sau depresie existentă a măduvei osoase; porfirii hepatice sau doar antecedente în acest sens.
- Administrarea se poate face numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după ce sunt luate măsuri de precauție adecvate: boli hematologice anterioare sau existente, antecedente de reacții hematologice la alte medicamente; afectarea metabolismului sodiului; tulburări cardiace, hepatice sau renale severe (1, 2).
- Sarcină:- categorie de risc D; Alaptare:- categorie de risc L2 (3, 4).

Carbamazepina poate afecta negativ fătul dacă este administrată la femeia gravidă. (1, 3) Se știe că nou-născuții mamelor cu epilepsie sunt predispuși la tulburări de dezvoltare, incluzând malformații. (1, 2); cazuri de tulburări în dezvoltare și malformații

au fost raportate în asociere cu carbamazepina (1, 2, 3); se recomanda evaluarea atenta raportului beneficiu matern/risc potențial la făt (1, 2, 3).

- Alăptare: Carbamazepina și metabolitul său activ se excretă în lapte (aproximativ 25 până la 60% din concentrația plasmatică). Trebuie evaluate avantajele unei alăptări la sân comparativ cu probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse la sugar. În timpul tratamentului cu carbamazepină alăptarea este posibilă, cu condiția de a se supraveghea apariția unor eventuale reacții adverse la sugar (de exemplu: scăderea câștigului în greutate, somnolență excesivă, reacții cutanate alergice). Dacă apar reacții adverse, alăptarea trebuie întreruptă. (1, 2).

13. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (alimente, fumat, etc):

- carbamazepina accelerează metabolismul: haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, clozapina, lurasidona, paliperidona (28, 37).

- fluoxetina, fluvoxamina pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei (29, 37); carbamazepina reduce concentrația: mianserin, mirtazapina, trazodona. (37); nu este recomandată utilizarea în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO)(1).

- fenobarbitalul, fenitoina, valproatul pot crește metabolizarea carbamazepinei (inductori CYP3A4); carbamazepina poate crește biotransformarea fenitoinii; administrarea concomitentă a carbamazepinei poate scădea concentrațiile valproatului, lamotriginei, tiagabinei, topiramatului (28); reduce concentrația clonazepam, midazolam (37).

- interacționează cu majoritatea retrovirelor (anti-HIV) (31, 37).

-scade concentrațiile plasmatice ale contraceptivelor hormonale, afectându-le negativ eficiența (1, 31, 37).

- utilizarea combinată a carbamazepinei și litiului poate crește riscul de efecte neurotoxice (1, 31, 37).

Referinte:

1. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_144_21.06.07.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_150_26.06.07.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8381_18.11.15.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_6556_16.06.14.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_6952_30.09.14.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_7276_23.12.14.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_2714_13.08.10.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_8467_04.01.16.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_6952_17.11.06.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_7575_28.04.15.pdf

https://www.anm.ro/_/_RCP/rcp_4592_27.04.12.pdf

2. MHRA Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency:

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1500615306822.pdf>

3. FDA U.S. Food and Drug Administration:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021710s009lbl.pdf

4. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and

- International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.
5. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44.
 6. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007, *Bipolar Disorders* 2006; 8: 721–739.
 7. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, 2002
 8. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 154–219
 9. Fountoulakis K.N. et al., The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines, *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2017) 20(2): 180–195.
 10. Goodwin et al., BAP Guidelines, Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495–553.
 11. Malhi et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
 12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Bipolar affective disorder A national clinical guideline, May 2005, www.sign.ac.uk.
 13. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2009; 10(2): 85-116.
 14. NICE – National Institute for Health and Care Excellence, Alcohol-use disorders: diagnosis and management of physical complications, Clinical guideline, Published: 2 June 2010 nice.org.uk/guidance/cg100.
 15. Lingford-Hughes et al., BAP Guidelines, BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP, *Journal of Psychopharmacology* 0(0) 1– 54.
 16. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement, Recommandation de bonne pratique, Société Française d'Alcoologie – SFA, Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie, European Federation of Addiction Societies, Alcoologie et Addictologie. 2015 ; 37 (1) : 5-84, sfalcoologie.asso.fr anpaa.asso.fr eufas.net
 17. German society for psychiatry and psychotherapy, Psychosomatics and Neurology/ DGPPN S3 Guideline "Screening, Diagnosis and Treatment of Alcohol-Related Disorders" S3-Leitlinie "Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen", AWMF, DGPPN, DG-SUCHT, 28.02.2016, <https://www.dgppn.de/leitlinien-publikationen/leitlinien.html>
 18. Michael Soyka, Henry R. Kranzler, Victor Hesselbrock, Siegfried Kasper, Jochen Mutschler, Hans-Jürgen Möller & The WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders (2017) Guidelines for biological treatment of substance use and

- related disorders, part 1: Alcoholism, first revision, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18:2, 86-119.
19. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, *The World Journal of Biological Psychiatry*.
 20. Bauer et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2007; 8(2): 67-104.
 21. Bauer et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2015; 16: 76–95.
 22. Haute Autorité de santé, GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE , SCHIZOPHRÉNIES Juin 2007, www.has-sante.fr
 23. German society for psychiatry and psychotherapy, Psychosomatics and Neurology/DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde S3 Treatment Guideline Schizophrenia (2006)/ S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2006).
 24. Working Group of the Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Mental Health Forum, coordination. Clinical Practice Guideline for Schizophrenia and Incipient Psychotic Disorder. Madrid: Quality Plan for the National Health System of the Ministry of Health and Consumer Affairs. Agency for Health Technology Assessment and Research, 2009. Clinical Practice Guideline: CAHTA. Number 2006/05-2.
 25. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, *BMC Psychiatry* 2014, 14(Suppl 1):S1.
 26. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder, 2004.
 27. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder, 2001.
 28. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13th Ed., 2018, McGraw-Hill Education.
 29. Stahl SM, Stahl Online, *The Prescribers Guide* 6th ed., *The Prescriber's Guide* Fifth Edition, Stephen M. Stahl, 52, 54, 82, 105.
 30. *The American Psychiatric Publishing Textbook Of Psychopharmacology* 4th Edition, 871.
 31. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th Edition, David Taylor, Carol Paton, Shitij Kapur, 3, 102, 107, 203-207.
 32. Dilsaver SC et al. Treatment of bipolar depression with carbamazepine: results of an open study. *Biol Psychiatry* 1996; 40:935–937.
 33. Zhang ZJ et al. The effectiveness of carbamazepine in unipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2008; 109:91–97.
 34. Brieden T et al. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35:83–89.
 35. Tariot PN et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression

in dementia. Am J Psychiatry 1998; 155:54–61.

36. Yeh YC et al. Mood stabilizers for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: an update review. Kaohsiung J Med, Sci 2012; 28:185–193.

37. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary 73 March 2017, Royal Pharmaceutical Society, BMJ Group.