Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Nº Ref.:MT828211/16

JON/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW N° 5825/17

Santiago, 27 de marzo de 2017

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Leonardo Lucchini Servetto, Responsable Técnico y D. Joao Marques Simoes, Representante Legal de Laboratorios Andrómaco S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT828211, de fecha de 10 de noviembre de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg, Registro Sanitario N° F-6516/15;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 10 de noviembre de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario N° F-6516/15 del producto farmacéutico CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg .

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016111075011338, emitido por Tesorería General de la República con fecha 10 de noviembre de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORÍZASE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg**, registro sanitario Nº F-6516/15, concedido a Laboratorios Andrómaco S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210° del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Q.F. XIMENA GONZÁLEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UCD

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
MINISTRO DE FE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CARBAMAZEPINA COMPRIMIDOS 200 mg

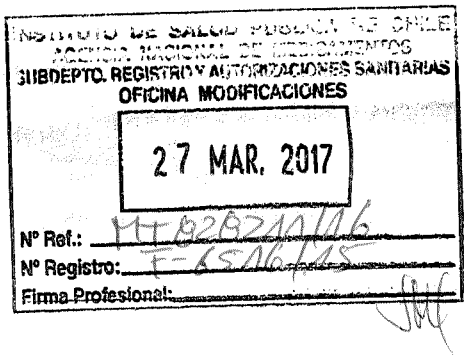
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA, conforme a la última fórmula aprobada

Composición:

Cada comprimido contiene:

Carbamazepina	200 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, carmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, c.s.p.



3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- 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.

Carbamazepina es adecuado tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Carbamazepina no suele ser efectivo en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas

- *Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maníaco depresiva.*
- *Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glosofaríngeo.*
- *Síndrome de abstinencia al alcohol.*

4.2. Posología y forma de administración

Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido.

En pacientes de edad avanzada la dosis de Carbamazepina se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética que presentan los fármacos antiepilépticos.

Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) asociado a carbamazepina

Epilepsia

Siempre que sea posible, Carbamazepina 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 (ver Sección

Si se añade Carbamazepina a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s.

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, p.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 (p.ej. hasta 400 mg tres veces al día). Al principio del tratamiento de los síntomas graves de abstinencia, Carbamazepina deberá administrarse en combinación con fármacos hipnótico-sedantes (p.ej. clometiazol, clordiazepóxido). Una vez remitido el estadío agudo, puede continuarse con carbamazepina en régimen de monoterapia.

Manía y profilaxis de la enfermedad maníacodepresiva

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 y con el fin de conseguir una tolerabilidad óptima, se recomienda efectuar pequeños incrementos de dosis.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (p.ej. antidepresivos tricíclicos) o a cualquier componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular,
- Antecedentes de depresión de la médula ósea,
- Antecedentes de porfirias hepáticas (p.ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía)
- No se recomienda administrar carbamazepina en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO);

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Carbamazepina sólo 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 Carbamazepina,

éste sólo deberá prescribirse después de una valoración del riesgo-beneficio y bajo estricto control del paciente.

Efectos hematológicos

Carbamazepina se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Sin embargo, dada la baja incidencia de estos trastornos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón y por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón y por año para la anemia aplásica.

Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con Carbamazepina 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.

Los pacientes deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas de un potencial problema hematológico, así como de síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. 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 áltamente 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, cuando sea posible, se ha de 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.

Se desconoce de forma definitiva por falta de datos si todas las personas con ascendencia del sudeste asiático se encuentran en riesgo.

Se ha visto que el alelo HLA-B*1502 no está asociado a SJS en población caucásica.

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-B*1502 no ha resultado ser un factor de riesgo para experimentar reacciones dermatológicas menos graves debidos a la carbamazepina, tales como síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o rash leve (erupción maculopapular).

Hipersensibilidad

Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, al hígado (incluidos los conductos biliares intrahepáticos), 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 que aproximadamente el 25-30% de estos pacientes pueden 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 Carbamazepina inmediatamente.

Crisis epilépticas

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

Función hepática

Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Carbamazepina se efectuarán controles de la función hepática especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. 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

Carbamazepina 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 suicida. Un metanálisis 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 metrorragias en mujeres tratadas con Carbamazepina y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, Carbamazepina 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 la fiabilidad de éstos (p.ej. fallo de contracepción).

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 (ver Sección 4.5).

Suspensión brusca del tratamiento

La suspensión brusca del tratamiento puede provocar crisis epilépticas. 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 i.v., rectal o fenitoína i.v.).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El citocromo P4503A4 (CYP 3A4) es el enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo, el 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina que podría inducir reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP 3A4 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.

El 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 del hidrolasa epóxido microsomal humana pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:

Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina puede 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

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

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

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 (en adultos, sólo a dosis altas).

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

Dado que los niveles plasmáticos elevados del 10,11- epóxido 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: Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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: metadona, paracetamol, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

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

Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, tiagabina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, 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, p.ej. indinavir, ritonavir, saquinavir.

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Antidepresivos: bupropión, citalopram, nefazodona, trazodona, antidepresivos tricíclicos p.ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina. El uso de carbamazepina no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs); antes de administrar carbamazepina el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite (ver sección 4.3.)

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus

Agentes de la tiroides: levotiroxina

Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), p.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 e 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 neurolépticos (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.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Se ha comunicado la posibilidad de que carbamazepina, como los principales fármacos antiepiléticos, aumente este riesgo, aunque no se tiene evidencias concluyentes a partir de estudios controlados con carbamazepina en monoterapia. Sin embargo, se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas a Carbamazepina, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, p.ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan distintos sistemas orgánicos.

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- En mujeres en edad fértil, carbamazepina se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que en las madres que reciben estos fármacos como monoterapia.
- Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos.
- Si la mujer se queda embarazada o planea quedarse embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, 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

También se recomienda administrar vitamina K_1 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 Carbamazepina 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 Carbamazepina por la madre. Estas reacciones pueden ser el síndrome de abstinencia neonatal.

Lactancia

Carbamazepina pasa a la leche materna (aprox. 25 a 60% de las concentraciones plasmáticas). Se sopesarán los beneficios de la lactancia materna frente a la remota posibilidad de efectos adversos en el niño. Las madres que toman Carbamazepina pueden dar de mamar a sus hijos siempre que se controlen las posibles reacciones adversas en el niño (p.ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas).

Fertilidad

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Carbamazepina 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; los pacientes deberán tenerlo en cuenta al conducir vehículos o manejar maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves son las que pueden aparecer en sangre, piel y faneras, las hepáticas y en el sistema cardiovascular. Especialmente al inicio del tratamiento con Carbamazepina, si la dosis es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, p.ej. efectos adversos sobre el SNC (vértigos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (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 ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

Las reacciones adversas (Tabla 1) están ordenadas por frecuencias, la más frecuente primero siguiendo la siguiente convención: muy frecuentes =1/10, frecuentes =1/100 a <1/10, poco frecuentes =1/1.000 a < 1/100, raras =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).

Tabla 1

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia.

Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

Raros: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.

Muy raros: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, pofiria cutánea tarda, 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 (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), todas ellas en diferentes combinaciones.

Asimismo pueden verse afectados otros órganos (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).

Muy raras: meningitis aséptica con mioclono 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 prolactina sanguínea con o sin manifestaciones clínicas como ginecomastia, galactorrea; pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina total, tri-yodotironina) y aumento de la hormona estimulante de tiroides 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 (visuales o auditivas), 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 (p.ej. visión borrosa).

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

Raras: discinesia orofacial, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (p.ej. disartria, farfulleo), coreoatetósis, neuropatía periférica, parestesias, y paresis.

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, p.ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.

Trastornos cardiacos

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

Muy raras: bradicardia, arritmias, bloqueo aurículoventricular con síncope, colapso circulatorio, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía, tromboflebitis, tromboembolismo (p.ej. embolismo pulmonar).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

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

Trastornos gastrointestinales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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 países asiáticos

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

R*aras:* debilidad muscular.

Muy raras: artralgia, dolor muscular, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinarios

Muy raras: nefritis intersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azotemia), 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

* En algunos países asiáticos se han notificado con frecuencia rara.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al sistema nervioso central, 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, mioclono, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

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 acuosa debida a un efecto de la carbamazepina semejante al de la hormona ADH.

Datos de laboratorio

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

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, y se basa fundamentalmente en medidas de soporte, 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 Carbamazepina 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 ó dobutamina i.v.

Trastornos del ritmo cardíaco: tratamiento individualizado.

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

Hiponatremia (intoxicación acuosa): 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepiléptico, neurotrópico y psicotropo.

Código ATC: N03AF01. derivado benzodiazepínico.

Como antiepiléptico, su espectro de acción comprende: crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de crisis epilépticas.

En ensayos clínicos se observó que carbamazepina administrado en régimen monoterápico a pacientes epilépticos - en particular niños y adolescentes - ejerció un efecto psicótropo, incluyendo un efecto positivo sobre los síntomas de ansiedad y depresión, así como un descenso de la irritabilidad y la agresividad. Algunos ensayos han indicado efectos equívocos o negativos sobre la capacidad cognitiva y psicomotora, dependiendo también de las dosis utilizadas. En otros estudios se han observado efectos beneficiosos sobre la atención y la capacidad cognitiva/memoria.

Como neurótropo, carbamazepina es clínicamente efectivo en una serie de alteraciones neurológicas, p.ej. previene los ataques paroxísticos dolorosos en la neuralgia idiopática y secundaria del trigémino; además, se utiliza en el alivio del dolor neurogénico en diferentes procesos, incluyendo tabes dorsal, parestesias postraumáticas y neuralgia postherpética; en el síndrome de abstinencia al alcohol eleva el umbral convulsivo disminuido y mejora los síntomas de abstinencia (p.ej. hiperexcitabilidad, temblor, dificultad al caminar).

Como psicótropo, carbamazepina ha demostrado su eficacia clínica en los trastornos afectivos, es decir, en el tratamiento de la manía aguda así como en la terapia de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), tanto administrado en monoterapia o en asociación con neurolépticos, antidepresivos o litio, en trastornos esquizoafectivos excitados y en la manía excitada en combinación con otros neurolépticos y en episodios cíclicos rápidos.

El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de carbazepina, sólo se ha elucidado parcialmente. La carbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio uso- y voltaje-dependientes 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 las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

5.2. 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 de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La Cmax de carbamazepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aprox. 4.5 microgramos/ml.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida, a pesar de las dosis de Carbamazepina.

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 correspondientes a 17 a 50 micromoles/l. Las concentraciones del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aprox. un 30% de los niveles de carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario se alcanzan 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 (no unida a proteínas) en plasma (20-30%). La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática.

La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la carbamazepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

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. 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 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 (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento. En comedicación con otros fármacos inductores del enzima hepático (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la semivida de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

La semivida de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras una dosis oral única de epóxido.

La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces. En orina, aprox. un 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, un 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

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 carbamazepina son similares en niños y adultos. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y la dosis de carbamazepina 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratas tratadas con carbamazepina durante dos años se observó un aumento en la incidencia de tumores hepáticos. En la actualidad se desconoce el significado de este hallazgo en lo relativo al uso de la carbamazepina en humanos. Los estudios de mutagenicidad en bacterias y mamíferos dieron resultados negativos.

La administración oral de carbamazepina durante la organogénesis a animales (ratones, ratas, conejos), provocó un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis diarias que causaban toxicidad en las madres (más de 200 mg/kg de peso al día, es decir, 10 a20 veces la dosis usual en el hombre). En la rata hubo también algunas evidencias de aborto a dosis diarias de 300 mg/kg. Fetos de rata próximos a término mostraron retraso del crecimiento también a dosis tóxicas para

las madres. No hubo evidencia de potencial teratógeno en las tres especies animales estudiadas, pero en un estudio en ratones, carbamazepina (40 a 240 mg/kg de peso al día por vía oral) causó alteraciones (principalmente dilatación de los ventrículos cerebrales) en el 4,7% de los fetos expuestos, en comparación al 1,3% en los controles.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Incompatibilidades

Se desconocen.

6.2. Precauciones especiales de conservación

Almacenar en lugar fresco y seco a no más de 25°C.