

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carbamazepina Vegal 100 mg comprimidos EFG

Carbamazepina Vegal 200 mg comprimidos EFG

Carbamazepina Vegal 400 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es la carbamazepina.

Cada comprimido contiene 100 mg/200 mg/400 mg de carbamazepina.

Excipientes con efecto conocido:

100 mg: Cada comprimido contiene 0,150 mg

200 mg: Cada comprimido contiene 0,300 mg

400 mg: Cada comprimido contiene 0,600 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos de 100 mg: comprimidos sin recubrir de color blanco a blanquecino, redondos, con bordes biselados planos, ranurados en una sola cara y grabados con las letras «CAR» y el número «100» por la cara ranurada y lisos por la cara.

Comprimidos de 200 mg: comprimidos oblongos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, biconvexos, grabados con las letras «CAR» por una cara y con el número «200» por la cara ranurada parcialmente.

Comprimidos de 400 mg: comprimidos oblongos sin recubrir, de color blanco a blanquecino, biconvexos, grabados con «CAR 400» por una cara y ranura por ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales».

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia - Crisis epilépticas parciales y tónico-clónica generalizadas.

Advertencia: Los comprimidos de carbamazepina no suelen ser efectivos en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas.

Carbamazepina es adecuado tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros antiepilépticos.

El dolor paroxístico de la neuralgia del trigémino.

Para la profilaxis de la enfermedad maniaco-depresiva en pacientes que no responden al tratamiento con litio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se debe administrar con precaución en pacientes de edad avanzada por posibles modificaciones farmacocinéticas y un mayor riesgo de interacción farmacológica (ver sección 4.5).

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 (ver sección 4.4 para más información sobre las pruebas genéticas y las reacciones cutáneas).

Epilepsia

La dosis de carbamazepina debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente hasta conseguir un adecuado control de los ataques. La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a fijar la dosificación óptima (ver sección 5.2). En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina normalmente requiere concentraciones plasmáticas de carbamazepina totales de unos 4 a 12 microgramos/mL (17 a 50 micromoles/litro) (ver advertencias y precauciones).

Carbamazepina comprimidos debe tomarse en dosis divididas, aunque se recomienda una dosis inicial de 100-200 mg una o dos veces al día. Se puede continuar el tratamiento con un aumento gradual de la dosis hasta obtener la mejor respuesta, que en general es de 800 a 1.200 mg al día. En algunos casos, puede ser necesario 1.600 mg e incluso 2.000 mg al día.

Adultos: Con todas las formulaciones de Carbamazepina comprimidos se recomienda realizar un aumento gradual de la pauta posológica, ajustando la dosis de acuerdo a los requerimientos clínicos del paciente.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años): En pacientes de edad avanzada (a partir de 65 años), la dosis de Carbamazepina comprimidos se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas.

Población pediátrica: Se recomienda usar, con todas las formulaciones de Carbamazepina comprimidos, un aumento gradual de la pauta posológica, ajustando la dosis de acuerdo a los requerimientos clínicos del paciente.

Dosis habitual: 10-20 mg/kg de peso corporal al día, administrada en dosis divididas.

Dosis para pacientes pediátricos:

- No se recomienda el uso de Carbamazepina en niños menores de 5 años.
- 6-10 años: 400 a 600 mg diarios (2-3 comprimidos de 200 mg/día, que se deben tomar en varias dosis divididas).
- 11-15 años: 600 a 1.000 mg diarios (3-5 comprimidos de 200 mg/día, que se deben tomar en varias dosis divididas).
- mayores de 15 años: 800 a 1.200 mg diarios (igual que la dosis en adultos).

Dosis máxima recomendada:

- Hasta los 6 años: 35 mg/Kg/día
- 6-15 años: 1.000 mg/día
- Mayores de 15 años: 1.200 mg/día

Siempre que sea posible, los fármacos antiepilépticos se prescribirán en régimen de monoterapia, pero si se utiliza como parte de una terapia combinada, se recomienda el mismo modelo de aumento gradual de la dosis.

Si se añade carbamazepina a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, ajustando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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). Normalmente una dosis de 200 mg, 3 o 4 veces al día es suficiente para suprimir el dolor en la mayoría de los pacientes. No obstante, una vez que el dolor esté en proceso de remisión, la dosis debe ser reducida gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 1.200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

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.

En pacientes de edad avanzada, se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día. La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se aumentará lentamente y diariamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). La dosis debe ser después reducida gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 1.200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Para la profilaxis de la enfermedad maníaco-depresiva en pacientes que no responden al tratamiento con litio.

Una dosis inicial de 400 mg diarios, en dosis divididas, que se incrementará gradualmente hasta que los síntomas estén controlados o hasta que se hayan alcanzado los 1.600 mg administrados en dosis divididas. El rango de dosis habitual es de 400-600 mg diarios, administrados en dosis divididas.

Poblaciones especiales:

Insuficiencia renal/Insuficiencia hepática

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Método de administración

Carbamazepina comprimidos se administra por vía oral, por lo general, en dos o tres dosis. Carbamazepina comprimidos puede tomarse durante, después o entre comidas con un poco de líquido, por ejemplo, un vaso de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (p.ej. antidepresivos tricíclicos) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- 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).

El uso de carbamazepina está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); (ver Sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

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 del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con carbamazepina cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico.

Los pacientes y sus familiares deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas tóxicos indicativos 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 hematomas de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

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 paciente y de su hemograma (Ver sección 4.8 Efectos adversos). No obstante, se suspenderá el tratamiento con Carbamazepina comprimidos si el paciente desarrolla leucopenia grave, progresiva o acompañada de síntomas clínicos como fiebre o dolor de garganta. También se suspenderá el tratamiento con Carbamazepina comprimidos si se presentan signos de depresión de la médula ósea de importancia.

Antes de iniciar el tratamiento y una vez iniciado, se deberán realizar pruebas funcionales hepáticas de forma regular, 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 aguda.

Algunas pruebas funcionales hepáticas en pacientes tratados con carbamazepina pueden verse alteradas, sobre todo la prueba de la gamma-glutamil transferasa. Esto se debe probablemente a la inducción de enzimas hepáticas. La inducción de enzimas también puede producir un aumento moderado de la fosfatasa alcalina. Estos aumentos en la capacidad de metabolización hepática no son un signo para la retirada de la carbamazepina.

Las reacciones hepáticas adversas graves a la carbamazepina son muy raras. Se evaluará urgentemente el desarrollo de signos y síntomas de disfunción hepática o enfermedad hepática activa y se suspenderá el tratamiento con Carbamazepina comprimidos en espera del resultado de la evaluación.

Se han descrito ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con fármacos antiepilépticos en varias indicaciones. Un metanálisis de ensayos aleatorizados controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideas y comportamiento suicidas. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento de riesgo con carbamazepina.

De acuerdo con lo anterior, se debe controlar en los pacientes posibles signos de ideas y comportamiento suicidas y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a pacientes (y cuidadores del paciente) buscar ayuda médica si aparecieran signos de ideas o comportamiento suicidas.

En muy raras ocasiones se han observado reacciones cutáneas graves como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como el síndrome de Lyell) y el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) con Carbamazepina comprimidos. Los pacientes que presenten reacciones cutáneas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estos trastornos pueden poner en peligro la vida del paciente y resultar mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET aparecen en los primeros meses del tratamiento con Carbamazepina comprimidos. Se estima que estas reacciones se dan en 1-6 casos de entre 10.000 nuevos pacientes en países con población en su mayoría caucásica. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (por ejemplo, SSJ, el síndrome de Lyell/NET), deberá retirarse el tratamiento con Carbamazepina comprimidos y considerar otra terapia alternativa.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1-6 de cada 10.000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.

Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA en pacientes predispuestos a reacciones adversas mediadas inmunológicamente (ver sección 4.2.).

Alelo HLA-B*1502 en población china Han, tailandesa y otras poblaciones asiáticas

El alelo HLA-B*1502 en individuos de origen chino Han y tailandés se ha asociado con el riesgo de desarrollar Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) cuando fueron tratados con carbamazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 es de un 10% en poblaciones de chinos Han y tailandeses. Siempre que sea posible estos individuos deben ser examinados para este alelo antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina (ver sección 4.2). Si estos pacientes dan positivo, la carbamazepina no debe ser utilizada a menos que no exista otra opción terapéutica. Los pacientes examinados que dieron negativo para el alelo HLA-B*1502 presentan riesgo bajo de desarrollar el Síndrome de Stevens Johnson, aunque las reacciones podrían seguir apareciendo muy raramente.

Hay algunos datos que indican un aumento del riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como SSJ y NET, asociadas al tratamiento con carbamazepina en otras poblaciones de Asia. Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones de Asia (por ejemplo, por encima del 15% en Filipinas y Malasia), se debe considerar el realizar pruebas de genética en poblaciones de riesgo para la presencia del alelo HLAB*1502.

La prevalencia del alelo HLA-B*1502 es insignificante, por ejemplo en descendientes de europeos, africanos, en poblaciones de hispanos estudiadas, y en japoneses y coreanos (<1%).

Alelo HLA-A*3101 en descendientes europeos y en poblaciones japonesas

Hay algunos datos que sugieren que el alelo HLA-A*3101 se asocia con un mayor riesgo de reacciones adversas cutáneas inducidas por carbamazepina, incluyendo SSJ, NET, erupción cutánea con eosinofilia (DRESS), o menos grave como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular (ver sección 4.8) en personas de ascendencia europea y japonesa.

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5,0% en la población general hasta un 26,0% entre los sujetos de ascendencia del norte de Europa, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5,0% a 3,8%.

No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés se sabe que son positivos para el alelo HLAA*3101, el uso de la carbamazepina puede considerarse si se estima que los beneficios superan a los riesgos.

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, durante el uso continuado del 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.

No se ha detectado que el alelo HLA-B*1502 pronostique el riesgo de reacciones cutáneas menos graves a carbamazepina, como el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o erupción no grave (erupción maculopapular).

Hipersensibilidad

Carbamazepina puede provocar reacciones de hipersensibilidad, incluyendo Erupción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), reactivación del HHV6 asociada con la DRESS, reacciones de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de la función hepática anormales y síndrome de fuga del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos) que pueden aparecer en varias combinaciones. Pueden verse afectados otros órganos (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon) (ver Sección 4.8. Efectos adversos).

En general, si se presentan signos y síntomas indicativos de reacciones de hipersensibilidad, se deberá suspender el tratamiento con Carbamazepina comprimidos inmediatamente.

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 (Trileptal).

Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y medicamentos antiepilépticos aromáticos (p.ej fenitoína, primidona y fenobarbital).

Carbamazepina comprimidos deberá usarse con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, ya sean típicas o atípicas. En estos trastornos, la carbamazepina puede agravar las crisis epilépticas. En caso de empeoramiento de las crisis, se deberá suspender el tratamiento con carbamazepina. Además, datos no comprobados sugieren que el agravamiento de las crisis epilépticas puede presentarse en pacientes con ausencias atípicas.

Puede ocurrir un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas durante la transición de formulación oral a supositorios.

Reducción de dosis y efectos de la suspensión

La supresión brusca del tratamiento con carbamazepina puede provocar crisis epilépticas; por lo tanto, la supresión deberá hacerse de forma gradual. Si en un paciente epiléptico debiera suspenderse bruscamente el tratamiento con carbamazepina, el cambio a un nuevo antiepiléptico debe efectuarse bajo la protección de un medicamento adecuado.

Efectos endocrinos

Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con carbamazepina y anticonceptivos hormonales. La carbamazepina puede disminuir la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales. Se debe recomendar a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas el uso de otro tipo de anticonceptivos mientras estén tomando carbamazepina.

Las pacientes que estén tomando carbamazepina y necesiten anticonceptivos hormonales deberán recibir un medicamento que contenga más de 50 microgramos (μg) de estrógeno o utilizar otro método anticonceptivo no hormonal alternativo.

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. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Precauciones

Solo se deberá recetar Carbamazepina comprimidos después de una valoración crítica de la relación beneficio/riesgo y debe hacerse un seguimiento riguroso de los pacientes con antecedentes de afectaciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones adversas hematológicas a otros fármacos o con ciclos de terapia interrumpidos con carbamazepina. Se recomienda realizar análisis de orina y examen de las concentraciones de nitrógeno ureico en sangre completos antes de iniciar el tratamiento y, una vez iniciado, de forma periódica.

Hiponatremia

Se sabe que la carbamazepina provoca hiponatremia. En pacientes con enfermedades renales pre-existentes, asociadas a un bajo contenido en sodio o en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos que disminuyen los niveles de sodio (p. ej. diuréticos, medicamentos asociados con una secreción inadecuada de hormona antidiurética) se les debe controlar los niveles de sodio sérico antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Después, deben determinarse los niveles séricos de sodio a las dos semanas y luego, mensualmente durante los primeros tres meses de tratamiento o en función de las necesidades clínicas. Estos factores de riesgo pueden aparecer, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción de agua es una buena contramedida, si está clínicamente indicado.

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de la inducción de enzimas requiriendo un aumento de la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, se recomienda controlar la función tiroidea para ajustar la dosis de la terapia sustitutiva de la hormona tiroidea.

Efectos anticolinérgicos

Carbamazepina ha mostrado una ligera actividad anticolinérgica. Los pacientes con presión intraocular elevada y retención urinaria deberán ser estrechamente controlados durante el tratamiento (ver Sección 4.8.).

Efectos psiquiátricos

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en pacientes de edad avanzada, de los estados de confusión o agitación.

Interacciones

La administración concomitante de inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de la epóxido hidrolasa con carbamazepina puede producir reacciones adversas (aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o del 10, 11 epóxido de carbamazepina respectivamente). Debe ajustarse en consecuencia la dosis de Carbamazepina y / o se deben controlar los niveles plasmáticos.

La administración concomitante de inductores del CYP3A4 con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y su efecto terapéutico, mientras que la interrupción de un inductor de CYP3A4 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina. Puede que tenga que ajustarse la dosis 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. Ver la sección 4.5.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil de que el uso concomitante de Carbamazepina con anticonceptivos hormonales puede hacer ineficaz al anticonceptivo (ver sección 4.5 y 4.6.). Se recomienda el uso de anticonceptivos no hormonales cuando se esté en tratamiento con Carbamazepina.

Caídas

El tratamiento con carbamazepina se ha asociado con ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, confusión y sedación (ver sección 4.8) que puede producir caídas y, como consecuencia, fracturas y otras lesiones. Para pacientes con enfermedades, condiciones o que estén usando medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se debe considerar de forma recurrente la evaluación completa del riesgo de caída en pacientes tratados con Carbamazepina a largo plazo.

Interferencia con pruebas serológicas

La carbamazepina puede dar falsos positivos de concentraciones de perfenazina por interferencia con el análisis de HPLC.

La carbamazepina y el 10,11-epóxido metabolito puede dar lugar a falsos positivos de concentraciones de antidepresivos tricíclicos en el método de determinación inmune por fluorescencia polarizada.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente, «exento de sodio».

Mujeres en edad fértil

La carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas importantes y producir otros efectos adversos en el desarrollo (ver sección 4.6).

La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas.

Las mujeres en edad fértil deben ser plenamente informadas del posible riesgo para el feto si toman carbamazepina durante el embarazo.

Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina en mujeres en edad fértil, debe considerarse la realización de pruebas de embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil acerca de la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando quedarse embarazadas, para que se les informe sobre el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de interrumpir el uso de anticonceptivos (ver sección 4.6).

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o creen que pueden estarlo mientras están tomando carbamazepina.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La carbamazepina interactúa con muchos otros medicamentos, por lo que siempre se debe tener precaución con la combinación de carbamazepina con otros medicamentos.

Interacciones farmacocinéticas

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 de Fase I y Fase II en el hígado, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes principalmente metabolizados por el CYP3A4 por inducción de su metabolismo.

El epóxido hidrolasa microsomal humano ha sido identificado como el enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración de inhibidores del epóxido hidrolasa microsomal humano pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

Carbamazepina induce muchas enzimas metabolizadoras de principios activos y transportadores, por ejemplo, CYP3A, CYP2C8, 9 y 19, CYP2B6, UGT (glucuronidación) y la proteína transportadora glicoproteína-p (gpP). Por lo tanto, el tratamiento concomitante con carbamazepina puede aumentar la eliminación de un gran número de principios activos cuyo metabolismo está catalizado por estas enzimas. Los niveles plasmáticos de estos principios activos se reducen, disminuyendo o incluso anulando el efecto de ciertos medicamentos. La inducción de gpP puede disminuir los niveles plasmáticos y reducir la distribución de fármacos transportados por esta proteína, por ejemplo, digoxina, fexofenadina, dabigatrán etexilato y sofosbuvir. El efecto inductor de la carbamazepina alcanza su máximo después de unas dos semanas de tratamiento con carbamazepina y puede continuar al menos durante dos semanas después de haber acabado el tratamiento.

Interacciones que implican contraindicación

El uso de carbamazepina está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs); antes de administrar carbamazepina, el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite (ver las contraindicaciones).

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,

Andrógenos: danazol.

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

Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, trazodona.

Antiepilépticos: vigabatrina, brivaracetam.

Antifúngicos: azoles (p.ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol) En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse anticolvulsionantes alternativos.

Antihistamínicos: loratadina.

Antipsicóticos: olanzapina.

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

Otros: zumo de pomelo, nicotinamida (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 de 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:

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.

Antiepilépticos: oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína (antes de añadir carbamazepina al tratamiento se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de carbamazepina) y fosfenitoína, primidona, y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina

Antituberculosos: rifampicina,

Broncodilatadores o Antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Otras interacciones: preparados a base de plantas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Debido a las posibles interacciones durante la terapia combinada para el tratamiento de la epilepsia, se deberá hacer un seguimiento frecuente de las concentraciones plasmáticas y un ajuste de la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente. Los análisis de sangre de las respectivas concentraciones plasmáticas pueden variar entre pacientes y, además, suelen ser bidireccionales.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina pueden disminuir con el uso concomitante con preparados a base de plantas que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*). Esto se debe a la inducción de las enzimas metabolizadoras del principio activo, que puede perdurar durante al menos dos semanas después de haber acabado el tratamiento con la hierba de San Juan. Los preparados que contengan la hierba de San Juan no deberán combinarse con carbamazepina. En los pacientes que ya estén tomando algún preparado con hierba de

San Juan, deberán monitorizarse las concentraciones plasmáticas de carbamazepina antes de interrumpir el tratamiento con la hierba de San Juan en caso de cambio entre diferentes productos que contienen la hierba de San Juan. Los niveles de carbamazepina pueden aumentar al parar de tomar la hierba de San Juan. Se puede necesitar ajustar la dosis 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. Esto se debe al efecto inductor que produce en las enzimas metabolizadoras y a la proteína transportadora gp-P.

Las dosis de los siguientes fármacos deberán ajustarse de acuerdo a los requerimientos clínicos:

Analgésicos y antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración a largo plazo de carbamazepina y paracetamol (acetaminofeno) puede estar asociado con hepatotoxicidad), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edosaban).

Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos (p.ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

Antieméticos: aprepitant.

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar la intoxicación con fenitoína y las concentraciones subterapéuticas de carbamazepina, se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml antes de añadir carbamazepina en el tratamiento. Se han notificado raramente aumentos en las concentraciones plasmáticas de mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse un tratamiento anticonvulsivante alternativo.

Antihelmínticos: albendazol.

Antineoplásicos: Imantinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, paliperidona.

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

Ansiolíticos: alprazolam

Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), p.ej. felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.

Corticosteroides: corticosteroides (e.g. prednisolona, dexametasona.).

Medicamentos para la disfunción eréctil: tadalafilo.

Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Agentes de la tiroides: levotiroxina

Interacciones con otros medicamentos: productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica:

Se ha notificado que el uso concomitante de carbamazepina y levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la carbamazepina.

Se ha indicado que el empleo concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.

La combinación de litio y carbamazepina puede aumentar la neurotoxicidad aunque las concentraciones plasmáticas de litio se encuentren dentro del intervalo terapéutico. El uso combinado de carbamazepina y metoclopramida o tranquilizantes mayores, p. ej., haloperidol, tioridazina, también puede producir un aumento de los efectos adversos neurológicos.

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 para una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular de la esperada.

Al igual que otros fármacos psicoactivos, la carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; por ello es recomendable la abstinencia alcohólica.

El uso concomitante de carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxaban, dabigatran, apixaban y edoxaban) puede producir reducción de las concentraciones plasmáticas de anticoagulantes orales de acción directa, lo que supone un riesgo de trombosis. Por tanto, si es necesario el uso concomitante, se recomienda una estrecha monitorización de los signos y síntomas de la trombosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil y anticonceptivos

Debido a la inducción enzimática, Carbamazepina comprimidos puede dar lugar a un fracaso del efecto terapéutico de los fármacos anticonceptivos orales que contienen estrógenos y/o progesterona. Se debe recomendar a las mujeres con posibilidad de quedarse embarazadas utilizar otros métodos anticonceptivos alternativos mientras estén tomando Carbamazepina y durante las dos semanas siguientes a la última dosis.

Embarazo

Solo debe usarse Carbamazepina durante el embarazo después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio (si los posibles beneficios para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto).

Riesgo relacionado con los medicamentos antiepilépticos en general

Todas las mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, y especialmente las mujeres que estén embarazadas o tengan intención de quedarse embarazadas, deberán recibir asesoramiento médico especializado sobre los posibles riesgos para el feto, derivados tanto de las crisis como del tratamiento antiepiléptico.

Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con un fármaco antiepiléptico, ya que ello puede provocar crisis que podrían tener consecuencias graves para la mujer y para el feto.

Siempre que sea posible, se prefiere la monoterapia para tratar la epilepsia durante el embarazo, ya que el tratamiento con varios fármacos antiepilépticos podría asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de la combinación de fármacos antiepilépticos.

Riesgos relacionados con la carbamazepina

Carbamazepina atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y producir otros efectos adversos en el desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la carbamazepina durante el embarazo se asocia a una frecuencia de malformaciones importantes entre 2 y 3 veces mayor que la de la población general, en la que la frecuencia es del 2 al 3 %. Se han notificado malformaciones en la descendencia de mujeres que utilizaron carbamazepina durante el embarazo, que incluyen defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino o fisura palatina, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos y otras anomalías que afectan a varios sistemas corporales. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para detectar estas malformaciones. Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron carbamazepina, sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos, durante el embarazo. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios, por lo que no puede descartarse un riesgo.

La carbamazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender los riesgos asociados al uso de carbamazepina durante el embarazo.

Los datos disponibles indican que el riesgo de malformaciones con carbamazepina puede depender de la dosis. Si, tras llevar a cabo una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios, no hay una opción de tratamiento alternativa adecuada y se continúa el tratamiento con carbamazepina, se debe utilizar en monoterapia y a la dosis mínima eficaz, y se recomienda vigilar los niveles plasmáticos. La concentración plasmática podría mantenerse en el tramo inferior del intervalo terapéutico, de 4 a 12 microgramos/ml, siempre que se mantenga el control de las crisis epilépticas.

Se ha notificado que algunos fármacos antiepilépticos, como la carbamazepina, disminuyen los niveles séricos de ácido fólico. Esta deficiencia podría contribuir a una mayor incidencia de defectos congénitos en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas. Se recomienda la administración de suplementos de ácido fólico antes y durante el embarazo. Para prevenir los trastornos hemorrágicos en la descendencia, también se ha recomendado administrar vitamina K1 a la madre durante las últimas semanas de embarazo, así como al recién nacido.

Si una mujer tiene previsto quedarse embarazada, se debe hacer todo lo posible por cambiar a otro tratamiento adecuado antes de la concepción y antes de dejar de usar anticonceptivos. Si una mujer se queda embarazada mientras toma carbamazepina, debe ser remitida a un especialista para que reevalúe el tratamiento con carbamazepina y considere otras opciones de tratamiento.

Mujeres en edad fértil

La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el posible beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas. La mujer debe estar plenamente informada y comprender el riesgo de posibles daños para el feto si toma carbamazepina durante el embarazo y, por tanto, la importancia de planificar el embarazo. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina, se debe considerar la realización de pruebas de embarazo en las mujeres en edad fértil.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5), por lo que se debe asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos métodos anticonceptivos complementarios, uno de los cuales debe ser un método de barrera. Al elegir el método

anticonceptivo se deben evaluar las circunstancias individuales de cada caso y hacer que la paciente participe en la decisión.

Resumen de los riesgos

Se ha demostrado que la descendencia de madres epilépticas con epilepsia no tratada es más propensa a presentar trastornos del desarrollo, incluidas malformaciones. Se han notificado casos de trastornos del desarrollo y malformaciones, p. ej., espina bífida y otras anomalías congénitas, entre ellas, anomalías craneofaciales como labio leporino o fisura palatina, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías en diferentes aparatos o sistemas del organismo debido al tratamiento con carbamazepina. Se debe informar a las pacientes sobre el posible aumento del riesgo de malformaciones y sobre la posibilidad de realizarse pruebas diagnósticas prenatales. De acuerdo con los datos de un registro de mujeres embarazadas en América del Norte, la tasa de malformaciones congénitas mayores, definidas como anomalías estructurales de importancia quirúrgica, médica o cosmética, diagnosticadas en las primeras 12 semanas después del parto fue del 3,0% (IC del 95% 2,1 a 4,2%) en las madres expuestas a la monoterapia con carbamazepina durante el primer trimestre y del 1,1% (IC del 95% 0,35 a 2,5%) en las embarazadas que no recibieron tratamiento con un antiepiléptico (riesgo relativo 2,7; IC del 95% 1,1 a 7,0).

Consideraciones clínicas

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución
- Si la mujer que recibe carbamazepina se queda embarazada o planea quedarse embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, se sopesarán cuidadosamente los beneficios esperados frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.
- 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 la descendencia de las madres que reciben estos fármacos como monoterapia. El riesgo de malformaciones después de la exposición a la carbamazepina como politerapia puede variar dependiendo de los medicamentos utilizados, pudiendo ser mayor en las combinaciones que incluyen valproato.
- Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos. La concentración plasmática podría mantenerse en el lado inferior del rango terapéutico de 4 a 12 microgramos/ml siempre que se mantenga el control de las convulsiones.. Existe evidencia de que el riesgo de malformación con carbamazepina puede ser dependiente de la dosis. Con dosis menores a 400 mg por día, la tasa de malformación fue menor que con dosis más altas de carbamazepina
- 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 debería interrumpirse dado que la 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 K1 tanto a la madre, durante las últimas semanas del embarazo, como al recién nacido, para prevenir trastornos hemorrágicos en este.

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 representar el síndrome de abstinencia neonatal.

Estudios con animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Lactancia:

Resumen de los riesgos

Carbamazepina pasa a la leche materna (aprox. 25 a 60% de las concentraciones plasmáticas). Se sopesarán los beneficios de la lactancia materna frente al riesgo de efectos adversos en el niño. Las madres que toman Carbamazepina pueden dar de mamar a sus hijos siempre que se vigilen las posibles reacciones adversas en el niño (p.ej. somnolencia excesiva, reacciones alérgicas cutáneas). Se han notificado algunos casos de hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a la carbamazepina antes de nacer y durante la lactancia. Por lo tanto, los bebés alimentados con leche materna de madres tratadas con carbamazepina deben vigilados cuidadosamente para detectar efectos adversos hepatobiliares.

Fertilidad

Se han notificado casos muy raros de alteración de la fertilidad masculina y/o espermatogénesis anormal

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad del paciente para reaccionar puede verse alterada por la enfermedad dando lugar a crisis epilépticas y las reacciones adversas que se han notificado con carbamazepina, sobre todo al inicio del tratamiento o causadas por ajustes en la dosis, como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, acomodación ocular alterada y visión borrosa. Por lo tanto, los pacientes deberán actuar con cautela a la hora de conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Especialmente al inicio del tratamiento con Carbamazepina, si la dosis inicial es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas de manera muy frecuente o frecuente, p.ej. efectos adversos sobre el SNC (mareos, 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 y dividir la dosis diaria en dosis más pequeñas (3-4).

Resumen tabulado de las reacciones adversas de medicamentos a partir de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

Las reacciones adversas de ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada sistema orgánico, las reacciones adversas a los fármacos está

clasificada según la frecuencia de aparición, con las reacciones más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas a fármacos se presenta ordenada de mayor a menor gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes $\geq 1/10$, frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$, poco frecuente $\geq 1/1.000$ to $< 1/100$, raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$; muy raras $< 1/10.000$

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	leucopenia.
Frecuentes:	trombocitopenia, eosinofilia.
Raros:	leucocitosis, linfadenopatía.
Muy raros:	agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.
Frecuencia no conocida:	depresión de la médula ósea.
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, hígado, páncreas, miocardio, colon).
Muy raras	reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia.
Frecuencia no conocida**:	Erupción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).
Infecciones e infestaciones	
Frecuencia no conocida**:	reactivación de la infección por el virus del herpes humano 6 (VHH-6).
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	galactorrea, ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperamonemia
Raras:	deficiencia de folato, disminución del apetito.
Muy raras	porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda)
Trastornos psiquiátricos	
Raras:	alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación, inquietud, estado confusional.

<i>Muy raras:</i>	activación de la psicosis.
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes:</i>	ataxia, mareo, somnolencia.
<i>Frecuentes:</i>	diplopía, cefalea.
<i>Poco frecuentes:</i>	movimientos involuntarios anormales (p.ej. temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
<i>Raras:</i>	discinesia, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (p.ej. disartria, farfullero), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias, paresis.
<i>Muy raras:</i>	Síndrome Neuroléptico Maligno, meningitis aséptica con mioclonos y eosinofilia periférica, disgeusia.
<i>Frecuencia no conocida**:</i>	sedación, trastorno de la memoria
Trastornos oculares	
<i>Frecuentes:</i>	trastornos de la acomodación (p.ej. visión borrosa).
<i>Muy raras:</i>	opacidades lenticulares, conjuntivitis.
Trastornos del oído y del laberinto	
<i>Muy raras:</i>	trastornos del oído, p.ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.
Trastornos cardíacos	
<i>Raras:</i>	trastornos de la conducción cardíaca.
<i>Muy raras:</i>	arritmias, bloqueo aurículoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.
Trastornos vasculares	
<i>Raras:</i>	hipertensión o hipotensión, vasodilatación.
<i>Muy raras:</i>	colapso circulatorio, embolismo (p.ej. embolismo pulmonar), tromboflebitis.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Muy raras:</i>	hipersensibilidad pulmonar caracterizada p. ej por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.
Trastornos gastrointestinales	
<i>Muy frecuentes:</i>	vómitos, náuseas.
<i>Frecuentes:</i>	boca seca, puede ocurrir irritación con supositorios rectales.
<i>Poco frecuentes:</i>	diarrea, estreñimiento.
<i>Raras:</i>	dolor abdominal.
<i>Muy raras::</i>	pancreatitis, glositis, estomatitis.

<i>Frecuencia no conocida**:</i>	colitis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	
<i>Raras:</i>	hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia
<i>Muy raras:</i>	fallo hepático, hepatitis granulomatosa.
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
<i>Muy frecuentes:</i>	urticaria, que pueden ser graves, dermatitis alérgica.
<i>Poco frecuentes:</i>	dermatitis exfoliativa.
<i>Raras:</i>	lupus eritematoso sistémico, prurito.
<i>Muy raras:</i>	síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y eritema nodoso, alteraciones de pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo .
<i>Frecuencia no conocida**:</i>	Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)***, queratosis liquenoide, onicomadesis.
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	
<i>Raras:</i>	debilidad muscular.
<i>Muy raras:</i>	trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxi- colecalciferol sanguíneo), que puede dar lugar a osteomalacia/osteoporosis; artralgia, mialgia, espasmos musculares.
<i>Frecuencia no conocida**:</i>	fractura.
<i>Trastornos renales y urinario</i>	
<i>Muy raras:</i>	nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azotemia), retención urinaria, aumento de la frecuencia urinaria.
<i>Trastornos del aparato reproductor</i>	
<i>Muy raras:</i>	disfunción sexual/disfunción eréctil, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de esperma y/o motilidad).
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
<i>Muy frecuentes:</i>	fatiga.
<i>Pruebas complementarias</i>	
<i>Muy frecuentes:</i>	aumento de gamma-GT (debido a inducción enzimática hepática), normalmente sin relevancia clínica.
<i>Frecuentes:</i>	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.
<i>Poco frecuentes:</i>	aumento de las transaminasas.

Muy raras:	presión intraocular elevada, niveles elevados en sangre de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos, 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, aumento de prolactina en sangre.
Frecuencia no conocida**:	disminución de la densidad ósea.
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	
Frecuencia no conocida**	Caídas (el tratamiento con carbamazepina se ha asociado con taxia, mareo, somnolencia, hipotensión, estado confusional, sedación (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones)

* En algunos países asiáticos se han notificado con frecuencia rara. Ver la sección 4.4. Advertencias y precauciones de uso especiales

**** Reacciones adversas adicionales de informes espontáneos (frecuencia no conocida)**

Se han notificado casos de disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes con tratamiento prolongado con carbamazepina. Se desconoce el mecanismo por el cual carbamazepina afecta al metabolismo óseo.

Hay evidencias crecientes sobre la asociación de marcadores genéticos y la aparición de reacciones adversas cutáneas tales como SJS, NET, DRESS, AGEP y erupción maculopapular. En pacientes japoneses y europeos, se ha notificado que estas reacciones se asocian con el uso de carbamazepina y la presencia del alelo HLA-A *3101. Otro marcador, HLA-B*1502 ha mostrado estar asociado con SJS y TEN entre la población de china Han, tailandesa y algunos otros asiáticos (ver secciones 4.2 y 4.4 para más información).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de sobredosis normalmente afectan al sistema nervioso central, sistema cardiovascular, aparato respiratorio y las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8.

Sistema nervioso central: Depresión del SNC; desorientación, disminución del nivel de conciencia, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, trastornos del habla, disartria, nistagmo, ataxia, discinesia; hiperreflexia inicial, hiporreflexia tardía; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonos, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio: 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

Sistema musculoesqueléticos: Se han notificado casos de rabdomiólisis asociados con la toxicidad de carbamazepina

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, de la necesidad de 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 carbón activado. La demora en la evacuación del estómago puede demorar la absorción, lo que puede causar una recaída durante la recuperación de la intoxicación. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en la UCI con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales:

Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La hemodiálisis es el tratamiento eficaz para el tratamiento de la sobredosis con carbamazepina.

Se deberá prever una recaída y 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 de la dibenzazepina.

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.

El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de Carbamazepina, sólo se ha elucidado parcialmente. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas 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 carbamazepina procedente de los comprimidos se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud. Tras dosis orales únicas, los comprimidos tradicionales producen las máximas concentraciones

plasmáticas de la sustancia inalterada en 12 horas (los comprimidos masticables en 6 horas, el jarabe en 2 horas). No hay diferencias de importancia clínica entre las formas farmacéuticas orales en lo que respecta a la cantidad de sustancia activa absorbida. Tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina (en comprimidos), la concentración máxima media de la carbamazepina inalterada en el plasma es, aproximadamente, 4,5 microgramos (μg)/ml.

La biodisponibilidad de los comprimidos de Carbamazepina en varias formulaciones orales está entre el 85-100%.

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 se alcanzan al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción por la carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Los diferentes preparados de carbamazepina pueden variar en biodisponibilidad; para evitar disminuir el efecto o el riesgo de crisis episódicas o demasiados efectos secundarios, se recomienda evitar cambiar la formulación.

Distribución

La carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cerebrospinal 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.

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. 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-carbamoylacridán 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 comedición con otros fármacos inductores del enzima hepático (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la semivida de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.

La semivida de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras dosis orales únicas 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, alrededor del 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, un 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

Características en pacientes

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 aproximadamente un 30% de los niveles de carbamazepina.

Poblaciones especiales:

Población pediátrica

Debido a un aumento en la eliminación de carbamazepina, los niños pueden requerir dosis mayores de carbamazepina (en mg/kg) que los adultos para mantener las concentraciones terapéuticas.

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética 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

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas y genotoxicidad, tolerancia local y potencial carcinógeno.

Los estudios de toxicidad reproductiva con animales no fueron suficientes para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratogena en humanos.

Carcinogenicidad

En ratas tratadas con carbamazepina durante dos años, hubo un aumento en la incidencia de tumores hepatocelulares en hembras y tumores testiculares benignos en machos. Sin embargo, no hay evidencia de que estos hallazgos tengan relevancia alguna en el uso terapéutico de la carbamazepina en los seres humanos.

Toxicidad reproductiva

En los experimentos con animales (ratones, ratas, conejos), la administración oral de carbamazepina durante la organogénesis resultó en un aumento de la mortalidad embriofetal y un retraso en el crecimiento fetal a dosis diarias que causaban toxicidad en las madres (más de 200 mg/kg de peso corporal al día). Carbamazepina ha mostrado ser un agente teratogénico en un número de experimentos, sobre todo en ratones; no obstante, ha mostrado poco o ningún potencial teratogénico en dosis de interés para el ser humano.

Datos en animales

Datos acumulados de distintos estudios con animales (ratones, ratas o conejos) indican que la carbamazepina no tiene poder teratogénico o que éste es mínimo cuando se utiliza en las dosis de interés para el ser humano. No obstante, los estudios con animales no fueron suficientes para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratogena. En un estudio de reproducción en ratas, la descendencia lactante mostró una reducción en el aumento de peso con dosis materna de 192 mg/kg/día.

Fertilidad

En los estudios de los efectos tóxicos de larga duración, se observaron atrofia testicular y espermatogénesis relacionadas con la dosis en aquellas ratas que recibieron carbamazepina. Se desconoce el margen de seguridad para este efecto.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado,
sílice coloidal anhidra,
croscarmelosa sódica (E486)

estearato de magnesio (E572)

6.2. Incompatibilidades

No aplica

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Carbamazepina 100 mg comprimidos se presenta en blíster laminado de PVC/PE rígidos recubiertos con aluminio/PVDC transparente en envases de 28, 30, 50, 84, 100, 200 y 500 comprimidos.

Carbamazepina 200 mg comprimidos se presenta en blíster laminado de PVC/PE rígidos recubiertos con aluminio/PVDC transparente en envases de 28, 30, 50, 84, 100, 200 y 500 comprimidos.

Carbamazepina 400 mg comprimidos se presenta en blíster laminado de PVC/PE rígidos recubiertos con aluminio/PVDC transparente en envases de 30, 50, 56, 100, 200 y 500 comprimidos.

Puede que solamente esten comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vegal Farmacéutica, S.L.
Vía de las Dos Castillas 9C, portal 2, 2ºC
28224 Pozuelo de Alarcón – Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Debe completarse a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2024