

Departamento de Registro Farmacéutico

TEGRETAL[®]
(carbamazepina)

200 mg y 400 mg, comprimidos
200 mg y 400 mg, comprimidos CR
100 mg/5 ml, suspensión oral

Información básica para la prescripción

Versión 3.0

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 9 de enero de 2023

N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1336-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

1 Marca comercial

TEGRETAL® 200 mg y 400 mg, comprimidos.

TEGRETAL® 200 mg y 400 mg, comprimidos CR (comprimidos recubiertos de liberación sostenida).

TEGRETAL® 100 mg/5 ml, suspensión oral.

2 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

Comprimidos: 200 y 400 mg de carbamazepina.

Comprimidos CR (comprimidos recubiertos de liberación sostenida, divisibles): 200 y 400 mg de carbamazepina.

Suspensión oral: 5 ml (= 1 medida) contienen 100 mg de carbamazepina.

La información puede diferir en algunos países.

Sustancia activa

Carbamazepina.

Excipientes

Comprimidos: Celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal

Comprimidos CR: Núcleo: Celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, Copolímero de éster etílico acrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit E30D), dispersión coloidal de etilcelulosa – alcohol cetílico – lauril sulfato de sodio (Aquacoat ECD-30), talco, Dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio. Recubrimiento: Hipromelosa, talco, dióxido de titanio, polisorbato 80, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.

Suspensión oral: Celulosa microcristalina (Avicel RC 581), aroma de caramelo 52929, Metilparabeno, Hidroxietilcelulosa, propilenglicol, polietilenglicol 400 estearato, Propilparabeno, sacarina sódica, ácido sórbico, solución de sorbitol, agua purificada c.s.p.

La información puede diferir en algunos países.

3 Indicaciones

- Epilepsia.
 - Convulsiones epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida del conocimiento), con o sin generalización secundaria.
 - Convulsiones tonicoclónicas generalizadas. Formas epilépticas mixtas.

Tegretal® se puede administrar tanto en monoterapia como en terapia combinada.

Tegretal no suele ser eficaz contra las ausencias (ausencias típicas) y las convulsiones mioclónicas (véase 6 Advertencias y precauciones).

- Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares para prevenir o mitigar la recidiva.
- Síndrome de abstinencia alcohólica.
- Neuralgia idiopática del trigémino y neuralgia del trigémino por esclerosis múltiple o en placas (tanto típica como atípica). Neuralgia idiopática del glosofaríngeo.
- Neuropatía diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliuria y polidipsia de origen neurohormonal.

4 Posología y administración

Epilepsia

En la medida de lo posible Tegretal debe prescribirse en monoterapia.

El tratamiento ha de iniciarse con una dosis diaria reducida, que debe aumentarse gradualmente hasta lograr el efecto óptimo.

La dosis de carbamazepina debe adaptarse a las necesidades de cada paciente para lograr un control satisfactorio de las convulsiones. La determinación de las concentraciones plasmáticas puede ayudar a establecer la posología óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina requiere normalmente una concentración total de carbamazepina en plasma de entre 4 y 12 µg/ml (17-50 µmol/l) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

La adición de Tegretal a tratamientos antiepilépticos existentes se hará de forma progresiva, mientras se mantiene o, si fuese necesario, se ajusta la dosis de los otros antiepilépticos (véanse los apartados 8 Interacciones y 11 Farmacología clínica - Farmacocinética).

Población destinataria general: adultos

Posología en la epilepsia

Formas orales

Inicialmente se administran de 100 a 200 mg una o dos veces al día; la dosis debe aumentarse de forma lenta hasta lograr una respuesta óptima (por lo general con 400 mg administrados 2 o 3 veces al día). En algunos pacientes pueden ser necesarios 1600 mg.

Posología en la manía aguda y el tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares

Gama posológica: entre 400 y 1600 mg diarios; la dosis usual es de entre 400 y 600 mg diarios que se administran repartidos en 2 o 3 tomas. En la manía aguda, será necesario aumentar la dosis con bastante rapidez; en cambio, en el tratamiento de mantenimiento de los trastornos bipolares se aconsejan aumentos pequeños de la dosis para asegurar una óptima tolerabilidad.

Posología en el síndrome de abstinencia alcohólica

Posología normal: 200 mg, tres veces al día. En casos severos, se puede aumentar la dosis los primeros días (por ejemplo hasta 400 mg, tres veces al día). Al principio del tratamiento de las manifestaciones de abstinencia severa, Tegretal se debe administrar combinado con fármacos sedantes o hipnóticos (p. ej., clometiazol, clordiazepóxido). Una vez superada la fase aguda, se puede continuar con Tegretal en monoterapia.

Posología en la neuralgia del trigémino

La dosis inicial de entre 200 y 400 mg se debe aumentar lentamente una vez por día hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Posteriormente debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/d. Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Posología en la neuropatía diabética dolorosa

Posología normal: 200 mg, de dos a cuatro veces al día.

Posología en la diabetes insípida central

Posología normal en adultos: 200 mg, de dos a tres veces al día. En los niños se deberá reducir la dosis de forma proporcional a la edad y el peso corporal.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

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

Población pediátrica: niños y adolescentes

Posología en la epilepsia

Formas orales

Hasta los 4 años de edad se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de entre 20 y 60 mg diarios y luego aumentarla a razón de entre 20 y 60 mg cada dos días. En los niños de más de 4 años de edad se puede comenzar con 100 mg/d; esta dosis se aumentará a razón de 100 mg por semana.

Dosis de mantenimiento: diariamente de 10 a 20 mg/kg de peso corporal repartida en varias tomas, de acuerdo con la pauta siguiente:

- Hasta 1 año de edad: 100-200 mg diarios (= 5-10 ml = 1-2 medidas de suspensión oral).
- De 1 a 5 años de edad: 200-400 mg diarios (= 10-20 ml = 2 tomas de 1-2 medidas de suspensión oral).
- De 6 a 10 años de edad: 400-600 mg diarios (= 20-30 ml = 2-3 tomas de 2 medidas de suspensión oral).

- De 11 a 15 años de edad: 600-1000 mg diarios (= 30-50 ml = 3 tomas de 2-3 medidas de suspensión oral [más una medida extra de 5 ml en caso de que se administren 1000 mg]).
- >15 años de edad: de 800 a 1200 mg diarios (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d.

De 6 a 15 años de edad: 1000 mg/d.

>15 años de edad: 1200 mg/d.

Posología en la diabetes insípida central

En los niños se deberá reducir la dosis de forma proporcional a la edad y el peso corporal. Posología normal en adultos: 200 mg, de dos a tres veces al día.

Pacientes geriátricos (65 años de edad o más)

A causa de las interacciones farmacológicas y de la diferente farmacocinética de los antiepilépticos, la posología de Tegretal debe elegirse con cuidado en los pacientes de edad avanzada.

Posología en la neuralgia del trigémino

En los 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 debe aumentar lentamente una vez por día hasta que ceda el dolor (normalmente con 200 mg de tres a cuatro veces al día). Posteriormente debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/d. Una vez aliviado el dolor, se debe tratar de retirar gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otra crisis.

Modo de administración

Los comprimidos y la suspensión oral (que se agitará antes de usar) se pueden tomar durante o después de una comida e incluso entre comidas. Los comprimidos deben ingerirse con un poco de líquido.

Los comprimidos CR (enteros o por la mitad, según la prescripción) deben deglutirse sin masticar con un poco de líquido. La suspensión oral (una medida = 5 ml = 100 mg; media medida = 2,5 ml = 50 mg) es particularmente adecuados para los pacientes con problemas de deglución o que necesitan un ajuste inicial cuidadoso de la dosis.

La liberación de sustancia activa de los comprimidos CR es lenta y regulada, por eso estos comprimidos pueden administrarse dos veces al día.

Dado que una dosis de suspensión oral de Tegretal producirá concentraciones máximas mayores que la misma dosis en comprimido, se aconseja comenzar con dosis pequeñas y proceder a su aumento lentamente, a fin de evitar las reacciones adversas.

Cambio de los comprimidos de Tegretal por la suspensión oral: se llevará a cabo administrando la misma cantidad de miligramos (mg) diarios en dosis más pequeñas y frecuentes (p. ej., la suspensión oral tres veces al día, en vez de los comprimidos dos veces al día).

Cambio de los comprimidos convencionales por los comprimidos CR: la experiencia clínica indica que, en algunos pacientes, puede ser necesario aumentar la dosis cuando se utilizan los comprimidos CR.

5 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con esta (como los antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente de la formulación.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Pacientes con antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Pacientes con antecedentes de porfirias hepáticas (p. ej., porfiria intermitente aguda, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- El uso de Tegretal está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (véase el apartado 8 Interacciones).

6 Advertencias y precauciones

Tegretal debe administrarse únicamente bajo supervisión médica. En los individuos con antecedentes de alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, reacciones hematológicas adversas a otros medicamentos o interrupción del tratamiento con Tegretal, solo se prescribirá Tegretal tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos

Tegretal se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretal, pues la incidencia de estas afecciones es muy baja. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón por año, en el caso de la agranulocitosis, y de 2,0 personas por millón por año, en el caso de la anemia aplásica.

Durante el uso de Tegretal se observa ocasional o asiduamente una reducción pasajera o constante de las cifras trombocíticas o leucocíticas. Sin embargo, en la mayoría de los casos tales efectos han demostrado ser transitorios y es poco probable que señalen el comienzo de una anemia aplásica o de una agranulocitosis. No obstante, antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo se recomienda efectuar hemogramas completos, con inclusión del recuento de trombocitos (y quizás de los reticulocitos y del hierro sérico).

Si las cifras de trombocitos o leucocitos son definitivamente bajas o disminuyen durante el tratamiento, se ha de observar de cerca tanto al paciente como los hemogramas completos. Si apareciesen signos de depresión medular manifiesta, se retirará el tratamiento con Tegretal.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hematológico, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se le aconsejará asimismo que avise a su médico de inmediato si llegan a producirse reacciones

como fiebre, dolor de garganta, exantema, úlceras bucales, fácil aparición de equimosis, hemorragias petequiales o purpúricas.

Reacciones dermatológicas graves

Muy rara vez se han descrito reacciones dermatológicas graves con el uso de Tegretal, como la necrólisis epidérmica tóxica (NET, también conocida como «síndrome de Lyell») y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). Los pacientes con reacciones dermatológicas graves pueden necesitar hospitalización, ya que estas afecciones pueden ser mortales o potencialmente mortales. La mayoría de los casos de SSJ/NET se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretal. Se estima que estas reacciones ocurren en 1-6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones mayoritariamente de raza blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas severas (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretal y considerar la posibilidad de instaurar un tratamiento alternativo.

Farmacogenómica

Se tienen cada vez más indicios de que diferentes alelos codificantes del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) guardan relación con las reacciones adversas que, a través del sistema inmunitario, pueden afectar a los pacientes propensos.

Asociación con el alelo *B*1502* del HLA

Estudios retrospectivos efectuados en pacientes de ascendencia china Han o de origen tailandés revelaron que existe una estrecha correlación entre las reacciones cutáneas (SSJ/NET) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *B*1502*. La frecuencia del alelo *B*1502* oscila entre el 2% y el 12% en poblaciones de ascendencia china Han y es aproximadamente igual al 8% en poblaciones tailandesas. Los mayores porcentajes de SSJ (de frecuencia «rara» en vez de «muy rara») se han registrado en algunos países de Asia (como, Taiwán, Malasia y Filipinas), donde el alelo *B*1502* es mayoritario en la población (superior al 15% en las Filipinas y algunas poblaciones malasias). Se han registrado frecuencias alélicas de hasta el 2% y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo *B*1502* es insignificante en personas de ascendencia europea, diversas poblaciones africanas, pueblos indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano y en los nipones (inferior al 1%).

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas se debe analizar la presencia del alelo *B*1502* antes de iniciar un tratamiento con Tegretal (véase a continuación la Información para los profesionales sanitarios). Tegretal no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección de *B*1502* ha dado resultados positivos, salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El alelo *B*1502* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de SSJ/NET en pacientes chinos que toman otros antiepilépticos asociados a

SSJ/NET. Así pues, en los pacientes portadores de *B*1502*, hay que considerar la posibilidad de evitar el uso de otros fármacos asociados a SSJ/NET si existen tratamientos alternativos igualmente aceptables. El cribado genético generalmente no se recomienda en los pacientes pertenecientes a poblaciones con baja prevalencia de *B*1502*. Tampoco se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretal, pues el riesgo de SSJ/NET se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de *B*1502*.

La identificación de los sujetos portadores del alelo *B*1502* y la evitación del tratamiento con carbamazepina en dichos sujetos ha permitido reducir la incidencia de SSJ/NET inducido por la carbamazepina.

Asociación con el alelo *A*3101* del HLA

El alelo *A*3101* puede constituir un factor de riesgo de desarrollo de reacciones cutáneas adversas tales como el SSJ, la NET, la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y el exantema maculopapuloso. Estudios pangenómicos retrospectivos realizados en poblaciones japonesas o del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas severas (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) que se asocian al uso de la carbamazepina y la presencia del alelo *A*3101* en tales pacientes.

La frecuencia de este alelo varía sobremanera entre poblaciones étnicas: oscila entre el 2% y el 5% en las poblaciones europeas, es aproximadamente igual al 10% en la población nipona y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5-12%. Se ha estimado una prevalencia superior al 15% en algunas etnias de América del Sur (Argentina y Brasil), América del Norte (navajo y sioux de EE. UU. y seri de Sonora, México) e India meridional (Tamil Nadu), y de entre el 10% y el 15% en otras etnias nativas de las mismas regiones.

Las frecuencias alélicas enumeradas aquí representan el porcentaje de cromosomas que contienen el alelo de interés en la población especificada, lo cual significa que el porcentaje de pacientes que llevan una copia del alelo en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble de la frecuencia alélica. Por lo tanto, el porcentaje de pacientes que pueden correr riesgo es aproximadamente el doble de la frecuencia alélica.

En los pacientes con ancestros pertenecientes a poblaciones genéticamente propensas (p. ej., pacientes de poblaciones japonesas o de raza blanca, pacientes de poblaciones indígenas del continente americano, poblaciones de origen hispano, personas de la India meridional y personas de ascendencia árabe) se debe analizar la presencia del alelo *A*3101* antes de iniciar un tratamiento con Tegretal (véase a continuación la Información para los profesionales sanitarios). Tegretal no debe administrarse a pacientes cuya prueba de detección del *A*3101* ha dado resultados positivos salvo si los beneficios justifican claramente los riesgos. El cribado genético generalmente no se recomienda en las personas que ya utilizan Tegretal, pues el riesgo de SSJ/NET, PEGA, DRESS y exantema maculopapuloso se limita principalmente a los primeros meses de terapia, con independencia del estado de *A*3101*.

Limitación del cribado genético

Los resultados del cribado genético nunca deben sustituir la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del *B*1502* que

reciban Tegretal no padecerán SSJ/NET, y los pacientes que carecen de este alelo (cualquiera sea su etnia) no están exentos de padecer SSJ/NET. Asimismo, muchos pacientes portadores del alelo *A*3101* que reciben Tegretal no padecerán SSJ, NET, DRESS, PEGA ni exantemas maculopapulosos y los que no lo portan (cualquiera sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas severas. No se ha estudiado la función de otros factores posibles —como, la dosis de antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el nivel de monitorización dermatológica— en el desarrollo de estas reacciones adversas cutáneas severas o la morbilidad que de ellas resulta.

Indicaciones para el personal sanitario

Si fuera necesario realizar una prueba para detectar la presencia del alelo *B*1502*, se recomienda el genotipado de gran resolución. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *B*1502* y es negativa si no se detecta ninguno. También se recomienda el genotipado de gran resolución para detectar la presencia del alelo *A*3101*. La prueba es positiva si se detectan uno o dos alelos *A*3101* y es negativa si no se detecta ninguno.

Otras reacciones dermatológicas

También se han descrito reacciones cutáneas leves, como el exantema maculopapuloso o maculoso aislado, que por lo general son pasajeras, no peligrosas y desaparecen en un par de días o semanas, ya sea durante el tratamiento o al disminuir la posología. No obstante, como puede resultar difícil diferenciar los primeros signos de una reacción cutánea más grave de las reacciones pasajeras leves, se ha de vigilar al paciente de cerca y considerar la posibilidad de retirar de inmediato el medicamento si una reacción se agrava durante el uso continuo.

El alelo *A*3101* se asocia a reacciones cutáneas menos severas a la carbamazepina y puede ser predictivo del riesgo de tales reacciones, como el síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos o el exantema no grave (la erupción maculopapulosa). No obstante, no se ha visto que el alelo *B*1502* sea predictivo del riesgo de tales reacciones.

Hipersensibilidad

Con Tegretal se han notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediatas) tales como erupción, prurito, urticaria, angioedema y casos de anafilaxia. Si un paciente presenta estas reacciones después del tratamiento con Tegretal, debe suspenderse la administración del medicamento e instaurarse un tratamiento alternativo.

Tegretal puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, como la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, seudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, anomalías en las pruebas de la función hepática y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas. Otros órganos pueden verse afectados (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon) (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

El alelo *A*3101* se asocia a la manifestación de un síndrome de hipersensibilidad, como el exantema maculopapuloso.

Se informará a los pacientes que hayan padecido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que entre un 25% y 30% de ellos puede sufrir reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y los antiepilépticos aromáticos (p. ej., la fenitoína, la primidona y el fenobarbital).

En general, ante cualquier signo o síntoma indicativo de una reacción de hipersensibilidad se debe suspender de inmediato la administración de Tegretal.

Convulsiones

Tegretal debe usarse con cautela en pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretal puede exacerbar las convulsiones. Si las convulsiones se agravan, se retirará el tratamiento con Tegretal.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretal, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretal debe retirarse de inmediato en caso de disfunción hepática agravada y de hepatopatía activa.

Función renal

Se recomienda realizar análisis iniciales y periódicos de orina y del nitrógeno ureico sanguíneo.

Hiponatremia

La carbamazepina puede producir hiponatremia. En los pacientes con trastornos renales preexistentes asociados con bajas concentraciones de sodio o que reciben un tratamiento simultáneo con fármacos hiponatremiantes (p. ej., diuréticos, fármacos asociados a una inadecuada secreción de la alcohol-deshidrogenasa o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. De ahí en adelante, se debe volver a determinar las concentraciones plasmáticas de sodio al cabo de unas dos semanas de tratamiento y, luego, una vez por mes durante los primeros tres meses de terapia o según la necesidad clínica. Estos factores de riesgo pueden ser especialmente importantes en los ancianos. Si se observa hiponatremia, la restricción del consumo de agua es una importante medida compensatoria (en caso de estar clínicamente indicada).

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática que requiere un aumento de la dosis del tratamiento de reemplazo tiroideo en los pacientes con hipotiroidismo. Por consiguiente, se aconseja la vigilancia de la función tiroidea para adaptar la posología del tratamiento de reemplazo tiroideo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretal tiene una actividad anticolinérgica leve. Los pacientes con elevada presión intraocular y retención urinaria deben ser objeto de una estrecha observación durante el tratamiento (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Efectos psiquiátricos

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de activación de una psicosis latente y, en los individuos de edad avanzada, de confusión o agitación.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han descrito ideas de suicidio y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metanálisis de ensayos de antiepilépticos, aleatorizados y comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Por consiguiente, hay que monitorizar a los pacientes por si presentan signos de ideas y conductas suicidas y considerar la posibilidad de administrarles un tratamiento adecuado. Si aparecen tales signos, se debe aconsejar a los pacientes (y a los cuidadores de estos) que pidan asesoramiento médico.

Embarazo y mujeres con capacidad de procrear

La carbamazepina puede asociarse a daño fetal cuando se administra a embarazadas (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear). Tegretal se debe usar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica los riesgos potenciales.

Se debe brindar el asesoramiento apropiado a todas las embarazadas y mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca de los riesgos asociados al embarazo debido al potencial teratógeno para el feto (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con carbamazepina y en las dos semanas posteriores a la última dosis (véase a continuación el subapartado «Efecto endocrinológicos» e «Interacciones») (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear).

Efectos endocrinológicos

Se han descrito casos de metrorragia intermenstrual en mujeres que tomaban Tegretal mientras utilizaban anticonceptivos hormonales. Tegretal puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales y se ha de aconsejar a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que piensen en otros métodos para evitar el embarazo cuando utilicen Tegretal.

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre la dosificación y las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, podría ser útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de convulsiones epilépticas/verificación del cumplimiento terapéutico del paciente; durante el embarazo; cuando se trate a niños o adolescentes; si se sospechan trastornos de la absorción; si se sospecha toxicidad cuando se esté usando más de un medicamento (véase el apartado 8 Interacciones).

Efectos de la reducción de la dosis y de la retirada del medicamento

La retirada brusca de Tegretal puede precipitar la aparición de convulsiones, de modo que la carbamazepina debe retirarse gradualmente por espacio de 6 meses. Si el tratamiento del paciente epiléptico con Tegretal debe retirarse súbitamente, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

Interacciones

La administración simultánea de inhibidores de la CYP3A4 o de inhibidores de la epóxido-hidrolasa con carbamazepina puede inducir reacciones adversas (aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o del 10,11-epóxido de carbamazepina, respectivamente). La posología de Tegretal debe adaptarse en consecuencia o se deben vigilar las concentraciones plasmáticas.

La administración simultánea de inductores de la CYP3A4 con carbamazepina puede disminuir la concentración plasmática de carbamazepina y su efecto terapéutico, mientras que la retirada de dichos inductores puede aumentar la concentración plasmática de carbamazepina. Así pues, podría ser necesario ajustar la dosis de Tegretal.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I y fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de la medicación metabolizada esencialmente por la CYP3A4, mediante inducción de su metabolismo. Véase el apartado 8 Interacciones.

Se debe advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas de que el uso simultáneo de Tegretal con anticonceptivos hormonales puede menoscabar la eficacia de este tipo de anticonceptivos (véanse los apartados 8 Interacciones y 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear). Si se utiliza Tegretal, se recomienda utilizar formas anticonceptivas alternativas de naturaleza no hormonal.

Conducción y uso de máquinas

La capacidad de reacción del paciente puede verse alterada tanto por la enfermedad que provoca convulsiones como por las reacciones adversas (como mareos, adormecimiento, ataxia, diplopía, trastornos de la acomodación ocular y vista borrosa) registradas con Tegretal, sobre todo al principio del tratamiento o durante los ajustes de la dosis. Los pacientes han de ser cautelosos cuando conduzcan automóviles o manejen máquinas.

Caídas

El tratamiento con Tegretal se ha asociado a ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional y sedación (véase el apartado 7 Reacciones adversas), que pueden provocar caídas y, por consecuencia, fracturas u otras lesiones. En pacientes con enfermedades o procesos o medicamentos que puedan exacerbar estos efectos, se deben realizar evaluaciones completas del riesgo de caída de forma recurrente en caso de que estén recibiendo un tratamiento con Tegretal a largo plazo.

Excipientes especiales

La suspensión oral de Tegretal contiene parahidroxibenzoatos que pueden provocar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso). También contiene sorbitol, por lo que no debe administrarse a pacientes con trastornos genéticos inusuales de intolerancia a la fructosa.

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

Sobre todo al inicio del tratamiento con Tegretal o si la dosis inicial es muy elevada o cuando se trata a pacientes de edad avanzada, ciertos tipos de reacciones adversas se producen de forma muy frecuente o frecuente, como las reacciones que afectan al SNC (mareos, cefalea, ataxia, adormecimiento, fatiga, diplopía), los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y las reacciones alérgicas de la piel.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis remiten por lo general en pocos días, ya sea espontáneamente o bien tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central puede ser una señal de que la dosis es relativamente elevada o de una fluctuación considerable de las concentraciones plasmáticas. En tales casos, conviene vigilar las concentraciones plasmáticas.

Resumen tabulado de reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos o de comunicaciones espontáneas

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se especifican por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\ 000$).

Tabla 7-1 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes:	Leucopenia
	Frecuentes	Trombocitopenia, eosinofilia
	Raros:	Leucocitosis, linfadenopatía
	Muy raros:	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario		
	Raros:	Trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, erupciones, vasculitis, linfadenopatía,seudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas de la función hepática anormales y síndrome de conductillos biliares evanescentes (destrucción y desaparición de los conductillos biliares intrahepáticos), que pueden manifestarse en combinaciones diversas Otros órganos

		pueden verse afectados (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon)
--	--	--

	Muy raros:	Reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia
--	------------	--

Trastornos endocrinos

	Frecuentes:	Edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y osmolalidad plasmática reducida debido a un efecto análogo al de la vasopresina ADH, lo cual conduce, en raras ocasiones, a una intoxicación hídrica acompañada de letargia, vómitos, cefalea, estado confusional y anomalías neurológicas
--	-------------	--

	Muy raros:	Galactorrea, ginecomastia
--	------------	---------------------------

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

	Raros:	Deficiencia de folato, apetito disminuido
--	--------	---

	Muy raros:	Porfiria aguda (porfiria intermitente aguda y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tardía)
--	------------	--

Trastornos psiquiátricos

	Raros:	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación, inquietud, estado confusional
--	--------	--

	Muy raros:	Activación de la psicosis
--	------------	---------------------------

Trastornos del sistema nervioso

	Muy frecuentes:	Ataxia, mareos, somnolencia
--	-----------------	-----------------------------

	Frecuentes:	Diplopía, cefalea
--	-------------	-------------------

	Infrecuentes:	Movimientos involuntarios anormales (p. ej., temblor, asterixis, distonía, tics), nistagmo
--	---------------	--

	Raros:	Discinesia, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (p. ej., disartria, habla arrastrada o pastosa), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia, parestesia
--	--------	--

	Muy raros:	Síndrome maligno por neurolepticos, meningitis aséptica con mioclonía y eosinofilia periférica, disgeusia
--	------------	---

Trastornos oculares

	Frecuentes:	Trastornos de la acomodación ocular (p. ej., vista borrosa)
--	-------------	---

	Muy raros:	Opacidades lenticulares, conjuntivitis
--	------------	--

Trastornos del oído y del laberinto

	Muy raros:	Trastornos auditivos, p. ej., acúfenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio de percepción del tono
--	------------	--

Trastornos cardíacos

	Raros:	Trastornos de la conducción cardíaca
--	--------	--------------------------------------

	Muy raros:	Arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de una enfermedad de las arterias coronarias
--	------------	--

Trastornos vasculares

	Raros:	Hipertensión o hipotensión
--	--------	----------------------------

	Muy raros:	Colapso circulatorio, embolia (p. ej., embolia pulmonar), tromboflebitis
--	------------	--

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

	Muy raro	Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por, p. ej., fiebre, disnea, neumonitis o neumonía
--	----------	---

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente	Vómitos, náuseas
Frecuente	Boca seca
Infrecuentes:	Diarrea, estreñimiento
Raros:	Dolor abdominal
Muy raros:	Pancreatitis, glositis, estomatitis

Trastornos hepato biliares

Raros	Hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome de conductillos biliares evanescentes, ictericia
Muy raros:	Insuficiencia hepática, hepatopatía granulomatosa

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes:	Urticaria que puede ser severa, dermatitis alérgica
Infrecuentes:	Dermatitis exfoliativa
Raros:	Lupus eritematoso sistémico, prurito
Muy raros:	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, eritema nudoso, trastorno de la pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros:	Debilidad muscular
Muy raros:	Trastornos del metabolismo óseo (disminución de la concentración plasmática de calcio y de la concentración sanguínea de 25-hidroxicoalciferol) que provocan osteomalacia u osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares

Trastornos renales y urinarios

Muy raros:	Nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (p. ej., albuminuria, hematuria, oliguria y urea en sangre elevada/azotemia), retención urinaria, polaquiuria
------------	--

Sistema reproductor

Muy raros:	Disfunción eréctil o sexual, anomalías en la espermatogénesis (reducción del número de espermatozoides o de su motilidad)
------------	---

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes:	Fatiga
-----------------	--------

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes:	γ -glutamyltransferasa elevada (debido a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin importancia clínica
Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
Infrecuentes:	Transaminasas elevadas
Muy raros:	Presión intraocular aumentada, aumento de colesterol en sangre, colesterol de HDL (lipoproteínas de alta densidad) elevado, triglicéridos en sangre, Anomalías en las pruebas de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de la hormona estimulante del tiroides en sangre, usualmente sin manifestaciones clínicas, aumento de prolactina en sangre

* También notificadas como raras en algunos países asiáticos. Véase también el apartado 6 Advertencias y precauciones.

Reacciones adversas adicionales (de frecuencia desconocida) de comunicaciones espontáneas

Desde la comercialización de Tegretal se han notificado las reacciones adversas que se indican a continuación a través de comunicaciones espontáneas de casos y de casos publicados en la literatura médica. Como dichas reacciones las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Infecciones e infestaciones Reactivación de la infección por virus del herpes humano 6
Trastornos de la sangre y del sistema linfático Insuficiencia de médula ósea
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos Caídas (asociadas a ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional y sedación, inducidos por el tratamiento con Tegretal) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Trastornos del sistema nervioso Sedación, deterioro de la memoria
Trastornos gastrointestinales Colitis
Trastornos del sistema inmunitario Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), queratosis liquenoide, onicomadesis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Fractura
Exploraciones complementarias Densidad ósea disminuida

8 Interacciones

La forma 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4) es la principal enzima que cataliza la formación del metabolito activo 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración de inhibidores de la CYP3A4 puede elevar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, lo que a su vez puede producir reacciones adversas. La coadministración de inductores de la CYP3A4 puede acelerar el metabolismo de la carbamazepina, lo que podría reducir la concentración sérica y el efecto terapéutico de la carbamazepina. Asimismo, la retirada de un inductor de la CYP3A4

puede ralentizar el metabolismo de la carbamazepina, lo cual aumenta las concentraciones plasmáticas de esta última.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de fase I y fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de la comedicación metabolizada esencialmente por la CYP3A4, mediante inducción de su metabolismo.

La enzima que cataliza la formación del derivado 10,11-transdiol a partir del 10,11-epóxido de carbamazepina es la epóxido-hidrolasa microsomal humana. La coadministración de inhibidores de la epóxido-hidrolasa microsomal humana puede elevar las concentraciones plasmáticas del 10,11-epóxido de carbamazepina.

Contraindicación de uso debido a interacciones

El uso de Tegretal está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO); antes de administrar Tegretal, se debe suspender la administración del IMAO dos semanas como mínimo, o más tiempo si la situación clínica lo permite (véase el apartado 5 Contraindicaciones).

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina

Las concentraciones plasmáticas elevadas de carbamazepina pueden provocar reacciones adversas (p. ej., mareo, adormecimiento, ataxia, diplopía), por consiguiente es necesario ajustar la dosis de Tegretal o vigilar la concentración plasmática de esta cuando se utilice con las siguientes sustancias:

Analgésicos, antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol.

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

Antidepresivos: posiblemente la desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxazina.

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

Antimicóticos: azoles (p. ej., itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Se pueden recomendar anticonvulsivos alternativos a pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.

Antihistamínicos: loratadina, terfenadina.

Antipsicóticos: olanzapina.

Antituberculosos: isoniazida.

Antivíricos: inhibidores de la proteasa para el tratamiento contra el VIH (p. ej., ritonavir).

Inhibidores de la carbonato-deshidratasa: acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo.

Fármacos gastrointestinales: posiblemente la cimetidina; omeprazol.

Miorrelajantes: oxibutinina, dantroleno.

Antiagregantes plaquetarios: ticlopidina.

Otras interacciones: jugo de pomelo, nicotinamida (solo en dosis elevadas).

Fármacos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo 10,11-epóxido de carbamazepina

Las concentraciones plasmáticas elevadas de 10,11-epóxido de carbamazepina pueden provocar reacciones adversas (p. ej., mareo, adormecimiento, ataxia, diplopía), por consiguiente es necesario ajustar la dosis de carbamazepina (Tegretal) o vigilar la concentración plasmática de esta cuando se utilice con las siguientes sustancias:

Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida, valpromida y brivaracetam.

Fármacos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de carbamazepina

Puede ser necesario reajustar la dosis de Tegretal si se administra con las sustancias siguientes:

Antiepilépticos: felbamato, mesuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína —para evitar la intoxicación por fenitoína y las concentraciones subterapéuticas de carbamazepina, se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 µg/ml antes de añadir carbamazepina al tratamiento—, fosfenitoína, primidona y posiblemente también el clonazepam, aunque los datos son parcialmente contradictorios en este último caso.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Otras interacciones: fitopreparados a base de la hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).

Efecto de Tegretal sobre las concentraciones plasmáticas de la comedicación

La carbamazepina puede reducir la concentración plasmática o atenuar —o incluso inhibir— la actividad de ciertos fármacos. Es posible que la posología de los siguientes fármacos deba adaptarse a las necesidades clínicas:

Analgésicos, antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (el uso a largo plazo de carbamazepina y paracetamol [acetaminófono] puede asociarse a hepatotoxicidad), fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (p. ej., warfarina, fenprocumón, dicumarol, acenocumarol, rivaroxabán, dabigatrán, apixabán, edoxabán).

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

Antieméticos: aprepitant.

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Para evitar la intoxicación por fenitoína y las concentraciones subterapéuticas de carbamazepina, se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 µg/ml antes de añadir carbamazepina al tratamiento. Ha habido notificaciones aisladas de un aumento de la concentración plasmática de mefenitoína.

Antimicóticos: itraconazol, voriconazol. Se pueden recomendar anticonvulsivos alternativos a pacientes tratados con voriconazol o itraconazol.

Antihelmínticos: prazicuantel, albendazol.

Antineoplásticos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirólimus.

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

Antivíricos: inhibidores de la proteasa contra el VIH (p. ej., indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina.

Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (conviene pensar en métodos anticonceptivos sustitutos).

Fármacos cardiovasculares: antagonistas del calcio (grupo de las dihidropiridinas) p. ej., felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.

Corticoesteroides: corticoesteroides (p. ej., prednisolona, dexametasona).

Fármacos contra la disfunción eréctil: tadalafilo.

Inmunodepresores: Ciclosporina, everólimus, tacrólimus, sirólimus.

Fármacos para el tratamiento de la tiroides: levotiroxina.

Otras interacciones farmacológicas: productos que contienen estrógenos o progesteronas.

Combinaciones que requieren una consideración especial

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

El uso conjunto de carbamazepina e isoniazida puede fomentar la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.

El uso combinado de carbamazepina y litio o metoclopramida por una parte, y de carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina) por otra, puede provocar un aumento de reacciones adversas neurológicas (en el segundo caso incluso en presencia de «concentraciones plasmáticas terapéuticas»).

La medicación conjunta de Tegretal y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede dar lugar a hiponatremia sintomática.

La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los miorelajantes no despolarizantes (como el pancuronio). Puede ser necesario aumentar la dosis de estos y se debe observar estrechamente al paciente por si se recupera del bloqueo neuromuscular antes de lo previsto.

La carbamazepina, como otros psicofármacos, puede disminuir la tolerancia al alcohol. Por este motivo, se recomienda a los pacientes que se abstengan de tomar bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

El uso concomitante de la carbamazepina con anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán) puede reducir las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales de acción directa, lo que conlleva el riesgo de trombosis. Por tanto, cuando sea necesario el uso concomitante, se recomienda una vigilancia estrecha de los signos y síntomas de trombosis.

Interferencia con pruebas serológicas

La carbamazepina puede dar lugar a concentraciones de perfenazina falsamente positivas en el análisis por HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) debido a interferencias.

La carbamazepina y el 10,11-epóxido de carbamazepina también puede dar por resultado una concentración de antidepresivo tricíclico falsamente positiva en el método de fluoroinmunoanálisis de polarización (FPIA).

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

Los hijos de madres epilépticas son más propensos a padecer trastornos del desarrollo, incluso malformaciones. Se han comunicado casos de trastornos del desarrollo y de malformaciones asociados al uso de Tegretal (p. ej., casos de espina bífida y de otras anomalías congénitas, como defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan diversos sistemas orgánicos), si bien los estudios comparativos (controlados) de la carbamazepina en monoterapia aún no han aportado pruebas concluyentes de tal asociación. Los datos de un registro de embarazos norteamericano indican que el porcentaje de malformaciones congénitas significativas —definidas como una «anomalía estructural de importancia quirúrgica, médica o estética, diagnosticada en el transcurso de las 12 semanas de vida»— fue del 3,0% (IC del 95%: 2,1-4,2%) entre las madres expuestas a una monoterapia con carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo, y del 1,1% (IC del 95%: 0,35-2,5%) entre las gestantes que no recibieron antiepilépticos (riesgo relativo: 2,7; IC del 95%: 1,1-7,0).

Se han notificado trastornos del neurodesarrollo en niños nacidos de mujeres epilépticas tratadas con carbamazepina sola o en combinación con otros antiepilépticos durante el

embarazo. Los estudios sobre el riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a la carbamazepina durante el embarazo son contradictorios y no puede descartarse un riesgo.

Consideraciones clínicas

Estos datos demuestran que:

- Es preciso tratar con especial cuidado a las gestantes epilépticas.
- Si una mujer tratada con Tegretal se queda embarazada o tiene pensado quedarse embarazada, o si durante la gestación surge la necesidad de iniciar un tratamiento con Tegretal, se deben sopesar cuidadosamente los beneficios previstos frente a los riesgos del fármaco, sobre todo en el primer trimestre del embarazo.
- En las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas, siempre que sea posible, Tegretal debe prescribirse en monoterapia, pues la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de las madres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que en las que reciben los respectivos monofármacos por separado. El riesgo de malformaciones tras la exposición a una politerapia con carbamazepina puede variar según los fármacos específicos que se utilizan y puede ser mayor en las combinaciones politerápicas que incluyen valproato.
- Se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y supervisar las concentraciones plasmáticas. Cabe la posibilidad de mantener la concentración plasmática en el límite inferior de la gama terapéutica de 4-12 µg/ml, mientras se mantenga el control de las convulsiones. Ciertos datos indican que el riesgo de malformaciones con la carbamazepina puede depender de la dosis, es decir que con una dosis <400 mg al día el porcentaje de malformación puede ser menor que con dosis mayores de fármaco.
- Se debe asesorar a las pacientes acerca de la posibilidad de un mayor riesgo de malformaciones y hay que darles la oportunidad de someterse a un cribado prenatal.
- No debe interrumpirse un tratamiento antiepiléptico eficaz durante el embarazo, pues el agravamiento de la enfermedad resulta perjudicial tanto para la madre como para el feto.

Vigilancia y prevención

Se conocen casos de deficiencia de ácido fólico en el embarazo. Los fármacos antiepilépticos pueden agravar tal deficiencia, la que a su vez puede contribuir a la mayor incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de las mujeres epilépticas tratadas. Por ello, se recomienda administrar suplementos de ácido fólico, antes y durante el embarazo.

En el neonato

A fin de evitar trastornos hemorrágicos en los hijos, también se ha recomendado administrar vitamina K₁ a la madre durante las últimas semanas de la gestación y al recién nacido.

Se han registrado algunos casos de convulsiones o depresión respiratoria en el neonato asociados al uso materno de Tegretal y otros anticonvulsivos concomitantes. Se conoce algún que otro caso de vómito, diarrea o menor ingestión de alimento en el neonato asociados al uso materno de Tegretal. Estas reacciones pueden constituir un síndrome de abstinencia neonatal.

Datos en animales

Datos acumulados de distintos estudios en ratones, ratas o conejos indican que la carbamazepina no tiene poder teratógeno o que este es mínimo cuando se utiliza en las dosis de interés para el

ser humano. No obstante, los estudios en animales fueron insuficientes para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratógena. En un estudio de la función reproductora en ratas, la ganancia de peso de las crías amamantadas se vio reducida cuando se administraron dosis de 192 mg/kg/d a las progenitoras.

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

La carbamazepina pasa a la leche materna (entre el 25% y el 60% de las concentraciones plasmáticas). Se han de ponderar los beneficios de la lactancia natural frente a la remota posibilidad de que ocurran reacciones adversas en el lactante. Las madres que tomen Tegretal pueden dar el pecho a sus hijos, a condición de que se vigile a estos por si ocurren reacciones adversas (p. ej., una somnolencia desmesurada, reacciones cutáneas alérgicas). Ha habido informes de hepatitis colestásica en neonatos expuestos a la carbamazepina durante el período prenatal o durante la lactancia natural. Por lo tanto, los lactantes amamantados por madres tratadas con carbamazepina deben ser objeto de una cuidadosa observación por si se manifiestan efectos adversos de tipo hepatobiliar.

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Anticonceptivos

Las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Tegretal y hasta dos semanas después de la última dosis. Debido al riesgo de inducción enzimática, Tegretal puede menoscabar el efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales que contienen estrógeno o progesterona. Por lo tanto, es necesario advertir a las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas acerca de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos alternativos cuando reciban tratamiento con Tegretal.

Esterilidad

Se han recibido muy escasos informes de un menoscabo de la fecundidad masculina y de anomalías en la espermatogénesis.

10 Sobredosis

Signos y síntomas

Los signos y síntomas de presentación de la sobredosis suelen implicar el sistema nervioso central y los aparatos cardiovascular y respiratorio, y las reacciones adversas que se mencionan en el apartado 7 Reacciones adversas.

Sistema nervioso central

Depresión del sistema nervioso central; desorientación, nivel de conciencia disminuido, somnolencia, agitación, alucinación, coma; visión borrosa, habla arrastrada (o pastosa), disartria, nistagmo, ataxia, discinesia, inicialmente hiperreflexia, seguida de hiporreflexia; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonía, hipotermia, midriasis.

Aparato respiratorio

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Aparato circulatorio

Taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS; síncope acompañado de paro cardíaco.

Aparato digestivo

Vómitos, vaciamiento gástrico retardado, reducción de la motilidad intestinal.

Aparato locomotor

Ha habido casos en los que se notificó rabdomiólisis asociada a toxicidad de la carbamazepina.

Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquido, intoxicación hídrica debido a un efecto de la carbamazepina análogo al de la hormona ADH.

Datos de laboratorio

Hiponatremia, posiblemente acidosis metabólica, posiblemente hiperglucemia, aumento de la creatina-cinasa muscular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

El tratamiento depende inicialmente de la situación clínica del paciente; hospitalización. Determinación de la concentración plasmática para confirmar la intoxicación por carbamazepina y precisar el grado de sobredosis.

Vaciamiento gástrico, lavado gástrico y administración de carbón activado. Un retraso en el vaciamiento gástrico puede dar lugar a absorción tardía, lo cual produce una recaída durante la recuperación de la intoxicación. Tratamiento complementario en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y rectificación cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales

Se ha recomendado la hemoperfusión con filtro de carbón activado. La hemodiálisis es la modalidad terapéutica eficaz en el tratamiento de la sobredosis de carbamazepina.

Debido a la absorción retrasada, es necesario prever la posibilidad de recaída y agravación de la sintomatología en el curso de los dos o tres días que siguen a la sobredosis.

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Clase terapéutica: antiepiléptico, neurótropo y psicofármaco (código ATC: N03 AF01).

Derivado benzodiazepínico

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de Tegretal, solo está dilucidado en parte. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitadores. Es posible que su principal mecanismo de acción sea la prevención de la descarga repetitiva de los potenciales de acción que dependen del sodio en las neuronas despolarizadas, mediante el bloqueo (dependiente del uso y del voltaje) de los canales de sodio.

Si bien la menor liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales podrían explicar en gran parte los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

Farmacodinámica

Al igual que todo agente antiepiléptico, su espectro de acción comporta: convulsiones epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; convulsiones tonicoclónicas generalizadas, y combinaciones de estos tipos de convulsiones.

En los estudios clínicos, se ha visto que la administración de Tegretal en monoterapia a pacientes epilépticos —sobre todo a niños y adolescentes— ejerce un efecto psicotrópico, por ejemplo, un efecto positivo en los síntomas de la ansiedad y la depresión y una disminución de la irritabilidad y la agresividad. Con respecto al funcionamiento cognitivo y psicomotor, en algunos estudios se han observado efectos ambiguos o negativos, que dependían asimismo de la dosis administrada. En otros estudios se observó un efecto beneficioso en la atención y el funcionamiento cognitivo o memoria.

Como neurótropo, Tegretal es clínicamente eficaz en diversos trastornos neurológicos, por ejemplo, evita las crisis paroxísticas de dolor en las neuralgias idiopática y secundaria del trigémino; además, sirve para aliviar el dolor neurógeno en diversas afecciones, a saber: tabes dorsal, parestesias postraumáticas y neuralgia posherpética; en el síndrome de abstinencia alcohólica aumenta el umbral convulsivo disminuido y mejora los síntomas de la abstinencia (como la hiperexcitabilidad, el temblor, la marcha deficiente); en la diabetes insípida central, Tegretal reduce el volumen de orina y calma la sensación de sed.

Como psicofármaco, Tegretal ha demostrado ser clínicamente eficaz contra los trastornos afectivos, es decir, como tratamiento de la manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), cuando se administra en monoterapia o combinado con neurolépticos, antidepresivos o litio, en los trastornos esquizoafectivos agitados y en la manía agitada, en combinación con otros neurolépticos, así como en los episodios de ciclación rápida.

Farmacocinética

Absorción

La carbamazepina procedente de los comprimidos se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud. Tras dosis orales únicas, los comprimidos tradicionales y los masticables producen las máximas concentraciones plasmáticas de la sustancia inalterada en 12 y 6 horas, respectivamente. Con la suspensión oral, las concentraciones plasmáticas máximas medias se alcanzan en dos horas. No hay diferencias clínicamente importantes 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 de aproximadamente 4,5 µg/ml.

Cuando se administran comprimidos CR, una o varias veces, estos producen concentraciones máximas de sustancia activa en el plasma un 25% menores que los comprimidos tradicionales; los máximos se alcanzan en 24 horas. Los comprimidos CR dan lugar a una reducción estadísticamente significativa del índice de fluctuación, pero no a una C_{\min} significativamente reducida en el estado de equilibrio. Se observa una reducida fluctuación de concentraciones plasmáticas con el régimen de administración de dos veces al día. La biodisponibilidad de los comprimidos CR de Tegretal es aproximadamente un 15% menor que la de otras formas farmacéuticas orales.

En el estado de equilibrio no se ha observado cambio alguno del índice de fluctuación, pero sí una ligera disminución de las C_{\max} y C_{\min} en comparación con los comprimidos. Con dosis de hasta 300 mg de carbamazepina, cerca del 75% de la cantidad total absorbida alcanza la circulación sanguínea general durante las seis horas posteriores a la aplicación. Este resultado ha llevado a recomendar que se limite la dosis diaria máxima a 250 mg cuatro veces al día.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina alcanzan el estado de equilibrio al cabo de una o dos semanas, aproximadamente, plazo que depende individualmente de la autoinducción por parte de la carbamazepina y la heteroinducción por parte de otros fármacos inductores de enzimas, así como del estado anterior al tratamiento, la posología y la duración del tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en el estado de equilibrio —consideradas la «gama terapéutica»— fluctúan de forma considerable entre individuos: en la mayoría de los pacientes se han observado valores de entre 4 y 12 µg/ml (17-50 µmol/l). Concentraciones de 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo): en torno al 30% de las concentraciones de carbamazepina.

El consumo de alimentos no afecta de forma significativa la velocidad ni el grado de absorción, con independencia de la forma farmacéutica de Tegretal.

Distribución

Suponiendo que la carbamazepina se absorba por completo, el volumen aparente de distribución varía entre 0,8 y 1,9 l/kg.

La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria.

Aproximadamente un 70% a 80% de la carbamazepina se une a proteínas plasmáticas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cefalorraquídeo y la saliva es un reflejo de

la fracción suelta (no unida a proteínas) en el plasma (entre 20% y 30%). Las concentraciones en la leche materna equivalen a entre el 25% y el 60% de las concentraciones plasmáticas respectivas.

Biotransformación y metabolismo

La carbamazepina se metaboliza en el hígado, donde la vía epóxídica de biotransformación es la más importante produciendo el derivado 10,11-transdiol y su glucurónido como metabolitos principales. La CYP3A4 es la isoforma mayormente responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo a partir de la carbamazepina. La enzima que cataliza la formación del derivado 10,11-transdiol a partir del 10,11-epóxido de carbamazepina es la epóxido-hidrolasa microsomal humana. Un metabolito secundario, relacionado con esta vía, es el 9-hidroxiometil-10-carbamoilacridán. Tras una sola administración oral de carbamazepina, cerca del 30% aparece en la orina en forma de productos finales de la vía epóxídica. Otras vías importantes de biotransformación de la carbamazepina originan distintos compuestos monohidroxilados, así como el *N*-glucurónido de carbamazepina producido por la enzima UGT2B7.

Eliminación

La vida media de eliminación de la carbamazepina inalterada es de unas 36 horas en promedio tras una dosis oral única y solo de entre 16 y 24 horas tras la administración repetida (por autoinducción del sistema de monooxigenasas hepáticas), según la duración de la medicación. En los pacientes que reciben tratamiento simultáneo con otras sustancias inductoras de enzimas hepáticas (p. ej., la fenitoína, el fenobarbital), la vida media puede llegar a ser, en promedio, de unas 9 o 10 horas.

La vida media de eliminación promedio del metabolito 10,11-epóxido en el plasma es de unas 6 horas tras una sola dosis oral del propio epóxido.

Tras la administración de una sola dosis oral de 400 mg de carbamazepina, el 72% se excreta por la orina y el 28%, en las heces. En la orina, cerca del 2% de la dosis se excreta como fármaco inalterado y aproximadamente el 1%, en forma del metabolito farmacológicamente activo, el 10,11-epóxido.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Debido a la elevada eliminación de la carbamazepina, los niños podrían necesitar dosis de carbamazepina (en mg/kg) mayores que las de los adultos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No hay indicios de que la farmacocinética de la carbamazepina esté alterada en los pacientes de edad avanzada en comparación con los adultos jóvenes.

Disfunción hepática o renal

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

12 Estudios clínicos

No se han realizado estudios clínicos recientes con Tegretal.

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos procedentes de estudios convencionales de toxicidad con dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no revelaron ningún riesgo especial para el ser humano. No obstante, los estudios en animales fueron insuficientes para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratógena.

Carcinogenia

En ratas tratadas con carbamazepina durante 2 años se observó una mayor incidencia de tumores hepatocelulares en las hembras y de tumores testiculares benignos en los machos. No obstante, no hay indicios de que estas observaciones revistan algún interés a efectos del uso terapéutico de la carbamazepina en seres humanos.

Genotoxicidad

La carbamazepina no fue genotóxica en diversos estudios convencionales de mutagenia en bacterias y mamíferos.

Toxicidad para la función reproductora

Con respecto a la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

14 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No se conoce ninguna.

Precauciones especiales de conservación

Comprimidos: no conservar a temperatura superior a 30 °C.

Comprimidos CR: no conservar a temperatura superior a 30 °C.

Suspensión oral: conservar por debajo de 25 °C.

La información puede diferir en algunos países.

Tegretal debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

No existe ninguna instrucción específica de uso y manipulación.