

Nº Ref.:MT967021/18

FKV/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 4068/18

Santiago, 27 de febrero de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Ana Longoria Villarreal, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT967021, de fecha de 1 de febrero de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg (CARBAMAZEPINA), Registro Sanitario Nº F-4377/15;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 1 de febrero de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-4377/15 del producto farmacéutico TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg (CARBAMAZEPINA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018020171880879, emitido por Tesorería General de la República con fecha 1 de febrero de 2018

TERCERO: que, cualquier modificación al esquema posológico debe ser solicitado formalmente a través de modificación de aspectos terapéuticos; y

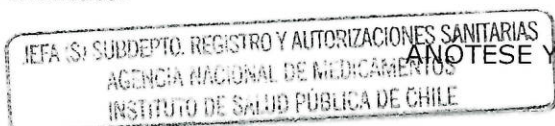
TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra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

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg (CARBAMAZEPINA)**, registro sanitario Nº F-4377/15, concedido a Novartis Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

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

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



Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD

Av. Marathon 1.000 Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7700000
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

~~Departamento de Registro Farmacéutico~~

Folleto de Información al Profesional
TEGRETAL®
(carbamazepina)

Comprimidos 200 mg y 400 mg
Comprimidos CR 200 mg y 400 mg
Suspensión oral 100 mg/5 ml

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
28 FEB 2018	
N° Ref.:	MT967021/18
N° Registro:	F-4377/15
Firma Profesional:	<i>[Signature]</i>

~~Folleto de Información al Profesional~~

Autor del IPL: Raghuram Akinapelli
Autor de la CDS: Raghuram Akinapelli
Aprobación por GLC: 10 de octubre de 2017
Fecha de entrada en vigor: 1 de diciembre de 2017
N.º de referencia: 2017-PSB/GLC-0902-s
Versión del documento: Última

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Tegretal®

Antiepiléptico, neurótropo y psicofármaco.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Formas farmacéuticas**

Comprimidos: 200 mg y 400 mg de carbamazepina.

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

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

Sustancia activa

Carbamazepina.

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Comprimidos: ~~Celulosa microcristalina, Carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio, Dióxido de silicio coloidal.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

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 etílico, 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.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

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.~~ De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 el apartado 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.

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 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 INTERACCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA – Farmacocinética).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 dos o tres veces al día). En algunos pacientes pueden ser necesarios 1600 ~~o, incluso, 2000 mg~~ ~~diarios~~ (mg/d).

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

Gama de dosis: entre 400 y 1600 mg/d; la dosis usual es de 400 a 600 mg/d, 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 (p. ej., 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). Luego debe reducirse progresivamente la dosis hasta alcanzar la menor dosis de mantenimiento posible. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg al día (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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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.

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/d 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: de 10 a 20 mg/kg de peso corporal al día repartida en varias tomas, de acuerdo con la pauta siguiente:

- Hasta 1 año de edad: de 100 a 200 mg/d (= de 5 a 10 ml = 1-2 medidas de suspensión oral)
- 1 a 5 años de edad: de 200 a 400 mg/d (= de 10 a 20 ml = 2 × 1-2 medidas de suspensión oral)
- 6 a 10 años de edad: de 400 a 600 mg/d (= de 20 a 30 ml = 2-3 × 2 medidas de suspensión oral)
- 11 a 15 años de edad: de 600 a 1000 mg/d (= de 30 a 50 ml = 3 × 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/d (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d.

Entre 6 y 15 años de edad: 1000 mg/d.

>15 años de edad: 1200 mg/d.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Posología en la diabetes insípida central

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

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**Posología en la neuralgia del trigémino**

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

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). Luego 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 y los restos posibles de comprimidos masticables deben enjuagarse 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) son 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 más 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Cambio de las formulaciones orales por los supositorios: cuando se utilizan los supositorios, la dosis debe aumentarse un 25% y administrarse repartida en varias tomas, hasta un máximo de 250 mg cuatro veces al día, cada 6 horas. La experiencia clínica de la administración de los supositorios como terapia de sustitución se ha limitado a 7 días y en pacientes en quienes el tratamiento oral de la epilepsia no era posible en ese momento (p.ej., en el postoperatorio o en individuos inconscientes).

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 mixta~~ porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- El uso de Tegretal está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) (véase el apartado INTERACCIONES).

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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, o 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.

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 del 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 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 japoneses (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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 el apartado 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. Por lo general, no se recomienda el cribado genético en los pacientes que pertenecen 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 y del norte europeo revelaron la existencia de una asociación entre las reacciones cutáneas graves-severas (SSJ, NET, DRESS, PEGA y exantema maculopapuloso) vinculadas 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 del 10% en la población japonesa y es inferior al 5% en la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, pero a veces puede ser del 5% al 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

un tratamiento con Tegretal (véase a continuación el apartado 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 exantema maculopapuloso y los que no lo portan (cualquiera que sea su etnia) tampoco están exentos de padecer esas reacciones cutáneas graves 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 dosis. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Hipersensibilidad

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, pseudolinfoma, 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 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 del 25% al 30% de ellos pueden 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.

Al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios puede aumentar la frecuencia de convulsiones.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

inadecuada secreción de vasopresina, o ADH), se deben valorar las concentraciones plasmáticas de sodio antes de comenzar el tratamiento. Después, se deben 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 REACCIONES ADVERSAS).

Efectos psiquiátricos

~~Deberá preverse~~ 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 riesgo ligeramente mayor 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 sus cuidadores) 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 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR). Tegretal se debe usar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica los posibles riesgos.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

teratógeno para el feto (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Las mujeres en edad fértil 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 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, puede 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 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 consonancia 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

comedicación metabolizada esencialmente por la CYP3A4 mediante inducción de su metabolismo (véase el apartado 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 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 REACCIONES ADVERSAS), que pueden provocar caídas y, por consiguiente, 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.

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, se producen de forma muy frecuente o frecuente, ciertos tipos de reacciones adversas, como las reacciones que afectan al sistema nervioso central (mareos, cefalea, ataxia, adormecimiento, fatiga, diplopía), los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y las reacciones alérgicas en 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 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 (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Leucopenia
Frecuentes	Trombocitopenia, eosinofilia
Raras	Leucocitosis, linfadenopatía
Muy raras	Agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, 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. Pueden verse afectados otros órganos (p.ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon)
Muy raras	Reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglobulinemia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	Edema, retención de líquido, aumento de peso, hiponatremia y osmolaridad 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 raras	Galactorrea, ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raras	Deficiencia de folato, falta de apetito
Muy raras	Porfiria aguda (porfiria intermitente aguda y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tardía)
Trastornos psiquiátricos	
Raras	Alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Muy raras	inquietud (desasosiego), estado confusional 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
Raras	Discinesia, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (p.ej., disartria, habla arrastrada o pastosa), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia, paresia
Muy raras	Síndrome maligno por neurolépticos, meningitis aséptica con mioclonía y eosinofilia periférica, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos de la acomodación ocular (p.ej., vista borrosa)
Muy raras	Opacidades lenticulares, conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy raras	Trastornos auditivos, p.ej., acúfenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio de percepción del tono
Trastornos cardíacos	
Raras	Trastornos de la conducción cardíaca
Muy raras	Arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de una arteriopatía coronaria
Trastornos vasculares	
Raras	Hipertensión o hipotensión
Muy raras	Colapso circulatorio, embolia (p.ej., embolia pulmonar), tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy raras	Hipersensibilidad pulmonar caracterizada por, p.ej., fiebre, disnea, neumonitis o neumonía
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Sequedad bucal; con los supositorios puede aparecer irritación rectal
Infrecuentes	Diarrea, estreñimiento
Raras	Dolor abdominal
Muy raras	Pancreatitis, glositis, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	
Raras	Hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome de conductillos biliares evanescentes, ictericia
Muy raras	Insuficiencia hepática, hepatopatía granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Urticaria que puede ser severa, dermatitis alérgica

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Infrecuentes	Dermatitis exfoliativa
Raras	Lupus eritematoso sistémico, prurito
Muy raras	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme, eritema nudoso, anomalías de la pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo
Trastornos osteomusculares, del tejido conectivo y óseos	
Raras	Debilidad muscular
Muy raras	Trastornos del metabolismo óseo (disminución de la concentración plasmática de calcio y de la concentración sanguínea de 25-hidroxicolecalciferol) que provocan osteomalacia u osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Muy raras	Nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (p. ej., albuminuria, hematuria, oliguria y elevación de la urea en sangre/azoemia), retención urinaria, polaquiuria
Sistema reproductor	
Muy raras	Disfunción eréctil o sexual, anomalías en la espermatogénesis (reducción del número de espermatozoides o de su motilidad)
Trastornos generales y en el lugar de la administración	
Muy frecuentes	Fatiga
Pruebas complementarias	
Muy frecuentes	Elevación de la γ -glutamilttransferasa (debido a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin importancia clínica
Frecuentes	Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre
Infrecuentes	Elevación de las transaminasas
Muy raras	Presión intraocular elevada, aumento del colesterol en sangre, aumento de las lipoproteínas de alta densidad, aumento de los 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 (tirotropina) en sangre, usualmente sin manifestaciones clínicas, aumento de la prolactina en sangre

* También notificadas como raras en algunos países asiáticos. (véase el apartado 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 siempre 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

aparato o sistema del MedDRA y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

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

Infecciones e infestaciones

Reactivación de la infección por herpesvirus humanos 6

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Insuficiencia medular

Traumatismos, intoxicaciones y complicaciones quirúrgicas

Caidas (asociadas a ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional y sedación, inducidos por el tratamiento con Tegretal) (Véase el apartado 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 osteomusculares y del tejido conjuntivo

Fracturas

Pruebas complementarias

Disminución de la densidad ósea

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 de los microsomas humanos. La coadministración de inhibidores de la epóxido-hidrolasa microsómica 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 monoaminoxidasa (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 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 carbamazepina (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 y 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.

Antisicóticos: olanzapina.

Antituberculosos: isoniazida.

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

Inhibidores de la anhidrasa carbónica (carbonato-deshidratasa): acetazolamida.

Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo.

Fármacos gastrointestinales: posiblemente la cimetidina; omeprazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 y valpromida.

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 clonazepam, aunque los datos son parcialmente contradictorios en este último caso.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorrubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina, aminofilina.

Fármacos dermatológicos: isotretinoína.

Otras interacciones: fitopreparados a base de 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 (acetaminógeno) puede asociarse a hepatotoxicidad–, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Anticoagulantes: anticoagulantes orales (p. ej. warfarina, fenprocumon, 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: praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirálimus.

Antisicóticos: 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 alternativos).

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

Corticoesteroides: p. ej., prednisolona, dexametasona.

Fármacos contra la disfunción eréctil: tadalafíl.

Inmunodepresores: ciclosporina, everólimus, tacrólimus, sirólimus.

Fármacos para el tratamiento de la tiroides: levotiroxina.

Otras interacciones farmacológicas: productos que contengan estrógenos o progesteronas.

Asociaciones que requieren una consideración especial

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 miorrelajantes 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 lo 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 pueden dar por resultado una concentración de antidepresivo tricíclico falsamente positiva en el método de fluoroinmunoanálisis de polarización (FPIA).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

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 a 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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).

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 fármacos por separado en monoterapia. 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/d el porcentaje de malformación puede ser menor que con dosis mayores de carbamazepina.
- 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 sabe que durante el embarazo puede haber deficiencia de ácido fólico. Los fármacos antiepilépticos pueden agravar tal deficiencia, 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

En el neonato

A fin de evitar trastornos hemorrágicos en la descendencia, 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.

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 hepatobiliares.

Mujeres y varones con capacidad de procrear**Anticonceptivos**

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. Debido al riesgo de inducción enzimática, Tegretal puede menoscabar el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen estrógeno o progesterona. Por 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Esterilidad

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

SOBREDOSIS**Signos y síntomas**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 del estómago, lavado gástrico y administración de carbón activado. El retraso del vaciamiento del estómago 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 agravamiento de los síntomas en el curso de los dos o tres días que siguen a la sobredosis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Modo de acción**

El modo 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 modo 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 antimaniacas de la carbamazepina.

Farmacodinamia

Al igual que todo agente antiepiléptico, su espectro de acción incluye: convulsiones epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; convulsiones tónicoclónicas 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 la 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 psicotrópico, 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 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 2 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, 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. La fluctuación de las concentraciones plasmáticas con el régimen de administración de dos veces al día es baja. La biodisponibilidad de los comprimidos CR de Tegretal es aproximadamente un 15% menor que la de otras formas farmacéuticas orales.

Cuando se administran supositorios, la cantidad de carbamazepina absorbida es un 25% menor que en el caso de los comprimidos. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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 6 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 1 o 2 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 del 70% al 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 (del 20% al 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 epoxídica 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 de los microsomas humanos. Un metabolito secundario, relacionado con esta vía, es el 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridán. Tras una sola administración oral de carbamazepina, cerca del 30% aparece en la orina en forma de productos finales de la vía epoxídica. Otras vías importantes de biotransformación de la carbamazepina originan distintos compuestos monohidroxilados, así como el *N*-glucurónido de carbamazepina producido por la enzima UGT2B7.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

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., fenitoína, 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**

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.

Pacientes con disfunción hepática o renal

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

No se han realizado estudios clínicos recientes con Tegretal.

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 teratogena.

Toxicidad local rectal

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

La tolerabilidad local de los supositorios de carbamazepina administrados por vía rectal a conejos una vez al día durante 2 semanas no difirió de la observada en los animales testigos que recibieron el vehículo solo.

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 EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Tegretal no debe usarse a partir de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Fabricante:

Véase el envase secundario.

Prospecto internacional

Información publicada en: diciembre de 2017

~~®~~ = ~~m~~area registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TEGRETAL CR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
DE LIBERACIÓN SOSTENIDA 400 mg

Para mayor información favor dirigirse al área de Información Médica de Novartis:
informacion.medica@novartis.com

Importado por Novartis Chile S.A.,
Rosario Norte 615, piso 9, Las Condes, Santiago, Chile

2017-PSB/GLC-0902-s

COPIA FIEL A LA ORIGINAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL