

Departamento de Registro Farmacéutico

TEGRETAL[®]
(CARBAMAZEPINA)

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

Folleto de Información al Profesional

Autores:	Vinayak Mishra
Aprobación por GLC:	26 de febrero de 2013
Fecha de distribución:	21 de marzo de 2013
Nº de referencia:	2013-PSB/GLC-0609-s
Versión del documento:	Última

Tegretal®

Antiepiléptico, neurótropo y psicofármaco.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Comprimidos: 200 mg y 400 mg de carbamazepina.

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

Comprimidos masticables (ranurados): 100 mg de carbamazepina.

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

Principio activo

Carbamazepina.

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

Excipientes

Comprimidos: Aerosil 200 (sílice coloidal anhidra), Avicel PH 101 (celulosa), estearato de magnesio, Nymcel ZSB-10 modificado (carmelosa sódica parcialmente sustituida).

Comprimidos CR: Aerosil 200 (sílice coloidal anhidra), dispersión acuosa de etilcelulosa, Avicel PH 102 (celulosa), Eudragit ED sólido (copolímero de ésteres de los ácidos poliacrílico y metacrílico), estearato de magnesio, carboximetilcelulosa de sodio XL, talco. Recubrimiento: Celulosa -HP- M603 (hidroxipropilmetilcelulosa), Cremophor RH 40 (estearato de gliceril-polioxietilenglicol), óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, talco, dióxido de titanio.

Comprimidos masticables: Aerosil 200 (sílice coloidal anhidra), esencia de cereza y menta, eritrosina, gelatina, glicerina pura, estearato de magnesio, almidón de maíz, carboximetilalmidón de sodio, ácido esteárico, sacarosa (directamente comprimible).

Suspensión oral: Avicel RC 581 (celulosa y carboximetilcelulosa de sodio), esencia de caramelo 52929 A, parahidroxibenzoato de metilo (metilparabén), Natrosol 250 G (hidroxietilcelulosa), propilenglicol dest., estearato de polietilenglicol 400, parahidroxibenzoato de propilo (propilparabén), sacarina sódica crist., ácido sórbico, solución de sorbitol, agua desionizada.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

- Epilepsia
 - Convulsiones epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conocimiento), con o sin generalización secundaria.

- Convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Formas epilépticas mixtas.

Tegretol se puede administrar tanto en monoterapia como en politerapia.

Tegretol no suele ser eficaz contra las ausencias (ausencias típicas) y convulsiones mioclónicas (véase 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 glossofaríngeo.
- Neuropatía diabética dolorosa.
- Diabetes insípida central. Poliuria y polidipsia de origen neurohormonal.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Epilepsia

En la medida de lo posible Tegretol 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 Tegretol a tratamientos antiepilépticos ya 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).

Población destinataria general – Adultos

Posología en la epilepsia

Formas orales

Inicialmente se administran 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 o incluso 2000 mg diarios.

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

Gama de dosis: entre 400 y 1600 mg diarios; la dosis usual es de 400 a 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 los casos agudos, 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 de cierta intensidad, Tegretol se debe administrar asociado con fármacos sedantes o hipnóticos (p.ej., clometiazol, clordiazepóxido). Una vez superada la fase aguda, se puede continuar con Tegretol 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/día. 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.

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/día; esta dosis se aumentará a razón de 100 mg/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: 100 a 200 mg al día (= 5 a 10 ml, 1-2 medidas de suspensión oral)
- 1 a 5 años de edad: 200 a 400 mg al día (= 10 a 20 ml, 2 x 1-2 medidas de suspensión oral)
- 6 a 10 años de edad: 400 a 600 mg al día (= 20 a 30 ml, 2-3 x 2 medidas de suspensión oral)
- 11 a 15 años de edad: 600 a 1000 mg al día (= 30 a 50 ml, 3 x 2-3 medidas de suspensión oral [más una medida extra de 5 ml en caso de administrar 1000 mg])
- >15 años de edad: 800 a 1200 mg diarios (misma dosis que para los adultos).

Dosis máxima recomendada:

Hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/día.

Entre 6 y 15 años de edad 1000 mg/día

>15 años de edad: 1200 mg/día.

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

Posología en la neuralgia del trigémino

A causa de las interacciones farmacológicas y de la farmacocinética diferente de los antiepilépticos, la posología de Tegretol 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/día. 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. Los comprimidos masticables y 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 principio activo de los comprimidos CR es lenta y regulada, por eso estos comprimidos pueden administrarse dos veces al día.

Como una dosis de suspensión oral de Tegretol 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 Tegretol 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.

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 siete días y en pacientes en quienes el tratamiento oral de la epilepsia no era momentáneamente practicable (p.ej., en el postoperatorio o en individuos inconscientes).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados con ésta (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 cutánea tardía).
- La utilización de Tegretol con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) está contraindicada (véase el apartado INTERACCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Tegretol 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 Tegretol, sólo se prescribirá Tegretol tras una estimación crítica de los riesgos y beneficios esperados, y ello bajo estrecha vigilancia médica.

Efectos hematológicos

Tegretol se ha asociado con agranulocitosis y anemia aplásica; no obstante, es difícil obtener una estimación válida del riesgo vinculado a Tegretol, 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 Tegretol 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 interrumpirá el tratamiento con Tegretol.

Se debe procurar que el paciente conozca los signos y síntomas tóxicos preliminares de un posible trastorno hemático, así como los síntomas de reacciones dérmicas o hepáticas. Se les aconsejará asimismo que avisen 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 Tegretol, 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 son potencialmente mortales. La mayoría de los casos de NET/SSJ se manifiestan en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. Se estima que estas reacciones ocurren en 1–6 de cada 10 000 nuevos usuarios en países con poblaciones de raza principalmente blanca. Si aparecen signos y síntomas indicativos de reacciones cutáneas graves (como el SSJ o el síndrome de Lyell/NET), se debe suspender de inmediato el tratamiento con Tegretol.

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 (con 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 Tegretol (véase a continuación la INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS). Tegretol 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 Tegretol, 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, el exantema medicamentoso 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 graves (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 Tegretol (véase a continuación la INFORMACIÓN PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS). Tegretol 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 Tegretol, 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 a la vigilancia clínica adecuada y el tratamiento adecuado del paciente. Muchos pacientes asiáticos portadores del alelo *B*1502* que reciben Tegretol 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 Tegretol 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 graves. No se ha estudiado la función de otros factores posibles como la dosis del antiepiléptico, el cumplimiento del tratamiento, la comedicación, las enfermedades concurrentes y el grado de monitorización dermatológica en el desarrollo de dichas reacciones cutáneas graves o en 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 graves 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

Tegretol puede suscitar reacciones de hipersensibilidad, como pueden ser las reacciones de hipersensibilidad multiorgánica, que pueden afectar a la piel, el hígado (incluidas las vías biliares), los órganos hematopoyéticos y al sistema linfático u otros órganos, ya sea de forma individual o en conjunto en el contexto de una reacción sistémica (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

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

Se informará a los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina que un 25 o 30% de ellos pueden padecer reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina (Trileptal®).

Puede darse el caso de hipersensibilidad cruzada entre la carbamazepina y la fenitoína.

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

Convulsiones

Se usará Tegretol con cautela en los pacientes con convulsiones mixtas, lo cual incluye las ausencias, tanto típicas como atípicas. En dichas situaciones, Tegretol puede exacerbar las convulsiones. Si éstas se agravan, se interrumpirá la administración de Tegretol.

Puede aumentar la frecuencia de convulsiones al sustituir las formas farmacéuticas orales por los supositorios.

Función hepática

Se deben realizar controles iniciales y periódicos de la función hepática durante el tratamiento con Tegretol, especialmente en los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en los pacientes de edad avanzada. Tegretol 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 allí en más, 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

Tegretol 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 la posibilidad de que tenga lugar la activación de una psicosis latente, así como la aparición de confusión o agitación en los individuos de edad avanzada.

Ideas de suicidio y conductas suicidas

Se han comunicado ideas de suicidio y conductas suicidas en los pacientes tratados con antiepilépticos en numerosas indicaciones. Un metanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados y comparativos con placebo realizados con antiepilépticos ha evidenciado un riesgo ligeramente mayor de tales ideas y conductas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

Así pues, es necesario vigilar los signos de ideas y conductas suicidas en el paciente y pensar en la posibilidad de instaurar un tratamiento adecuado. Si aparecen tales signos, se debe aconsejar a los pacientes (o a sus cuidadores) que busquen asesoramiento médico.

Efectos endocrinológicos

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

Vigilancia de las concentraciones plasmáticas

Aunque existe poca correlación entre las dosis de carbamazepina y las concentraciones plasmáticas de esta sustancia, así como entre las concentraciones plasmáticas y la tolerabilidad o eficacia clínica, puede resultar útil supervisar las concentraciones plasmáticas en las situaciones siguientes: aumento pronunciado de la frecuencia de crisis epilépticas o verificación del cumplimiento 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 Tegretol 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 Tegretol debe retirarse de inmediato, el cambio por el nuevo compuesto antiepiléptico se hará bajo la protección de un fármaco adecuado.

Interacciones

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

La administración simultánea de inductores del 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 Tegretol.

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

Se debe advertir a las mujeres en edad de procrear de que el uso simultáneo de Tegretol con anticonceptivos hormonales puede menoscabar la eficacia de este tipo de anticonceptivos (véanse los apartados INTERACCIONES y MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD). Si se utiliza Tegretol, 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, somnolencia, ataxia, diplopía, trastornos de la acomodación ocular y vista borrosa) registradas con Tegretol, 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.

Excipientes especiales

La suspensión oral de Tegretol 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 Tegretol 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, somnolencia, cansancio, 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 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 ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 1: Reacciones adversas

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuente	leucocitopenia
Frecuente	trombocitopenia, eosinofilia
Raro	leucocitosis, linfadenopatía

Muy raro	agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica pura, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis, anemia hemolítica
Trastornos del sistema inmunitario	
Raro	un trastorno de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucocitopenia, 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)
Muy raro	reacción anafiláctica, angioedema, hipogamaglobulinemia
Trastornos endocrinos	
Frecuente	edema, retención de líquido, 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, confusión mental y anomalías neurológicas
Muy raro	galactorrea, ginecomastia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Raro	deficiencia de folato, falta de apetito
Muy raro	porfiria aguda (porfiria intermitente aguda y porfiria variegada), porfiria no aguda (porfiria cutánea tardía)
Trastornos psiquiátricos	
Raro	alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agresividad, agitación, desasosiego, estado de confusión
Muy raro	activación de la psicosis
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente	ataxia, mareos, somnolencia
Frecuente	diplopía, cefalea
Infrecuente	movimientos involuntarios anormales (p.ej., temblor, asterixis, distonía, tics), nistagmo
Raro	discinesia, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (p.ej., disartria, lenguaje bulbar), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesia, paresia
Muy raro	síndrome maligno por neurolépticos, meningitis aséptica con mioclonía y eosinofilia periférica, disgeusia
Trastornos oculares	
Frecuente	trastornos de la acomodación ocular (p.ej., vista borrosa)
Muy raro	cataratas, conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	
Muy raro	trastornos auditivos, p.ej., acúfenos, hiperacusia, hipoacusia, cambio de percepción del tono
Trastornos cardíacos	
Raro	trastornos de la conducción cardíaca
Muy raro	arritmia, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de una cardiopatía

	coronaria
Trastornos vasculares	
Raro	hipertensión o hipotensión
Muy raro	colapso circulatorio, embolia (p.ej., embolia pulmonar), tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Muy raro	hipersensibilidad pulmonar caracterizada por, p.ej., fiebre, disnea, neumonitis o neumonía
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente	vómitos, náuseas
Frecuente	sequedad bucal; con los supositorios puede aparecer una irritación rectal
Infrecuente	diarrea, estreñimiento
Raro	dolor abdominal
Muy raro	pancreatitis, glositis, estomatitis
Trastornos hepato biliares	
Raro	hepatitis de tipo colestásico, parenquimatoso (hepatocelular) o mixto, síndrome de conductillos biliares evanescentes, ictericia
Muy raro	insuficiencia hepática, hepatopatía granulomatosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuente	urticaria que puede ser grave, dermatitis alérgica
Infrecuente	dermatitis exfoliativa
Raro	lupus eritematoso sistémico, prurito
Muy raro	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	
Raro	debilidad muscular
Muy raro	trastornos del metabolismo óseo (disminución de la concentración plasmática de calcio y de la concentración sanguínea de 25-hidroxicoalecalciferol) que provocan osteomalacia u osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Muy raro	nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, disfunción renal (p. ej., albuminuria, hematuria, oliguria y elevación de urea en sangre/azoemia), retención urinaria, polaquiuria
Sistema reproductor	
Muy raro	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 frecuente	fatiga
Pruebas complementarias	
Muy frecuente	elevación de γ -glutamyltransferasa (debido a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin importancia clínica
Frecuente	elevación de fosfatasa alcalina en sangre

Infrecuente	elevación de transaminasas
Muy raro	presión intraocular elevada, aumento de colesterol en sangre, aumento de lipoproteínas de alta densidad, aumento de triglicéridos en sangre. Anomalías en las pruebas de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de tiotropina en sangre, usualmente sin manifestaciones clínicas, aumento de 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 Tegretol 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 específica. 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 ésta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA (versión 15.1) y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Infecciones e infestaciones

Reactivación de la infección por herpesvirus humanos 6.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Insuficiencia medular.

Trastornos del sistema nervioso

Sedación, deterioro de la memoria.

Trastornos gastrointestinales

Colitis.

Trastornos del sistema inmunitario

Exantema medicamentoso 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 de carbamazepina y el efecto terapéutico. Asimismo, la retirada de un inductor de la CYP3A4 puede atenuar 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, por inducción de su metabolismo.

Se ha determinado que la enzima responsable de la formación del 10,11-transdiol derivado del 10,11-epóxido de carbamazepina es la epóxido-hidrolasa microsómica humana. 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

No se recomienda utilizar Tegretol asociado a inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO); antes de administrar Tegretol, 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, somnolencia, ataxia, diplopía), por consiguiente es necesario ajustar la dosis de carbamazepina (Tegretol) o vigilar la concentración plasmática de esta cuando se utilice con las siguientes sustancias:

Analgésicos, antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.

Andrógenos: danazol.

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

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

Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.

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

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.

Miorrelajantes: oxibutinina, dantroleno.

Antiagregantes plaquetarios: ticlopidina.

Otras interacciones: jugo de pomelo, nicotinamida (en los adultos, sólo 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, somnolencia, ataxia, diplopía), por consiguiente es necesario ajustar la dosis de carbamazepina (Tegretol) 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 carbamazepina (Tegretol) cuando se utilice con las siguientes sustancias:

Antiepilépticos: felbamato, mesuximida, oxcarbazepina, fenobarbital, fensuximida, fenitoína, fosfenitoína, primidona y posiblemente también el clonazepam, aunque los datos son parcialmente contradictorios.

Antineoplásicos: cisplatino o doxorrubicina.

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 Tegretol sobre las concentraciones plasmáticas de la comedicación

La carbamazepina puede reducir la concentración plasmática o disminuir (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, fenazona (antipirina), tramadol.

Antibióticos: doxiciclina.

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

Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina). No se recomienda el uso de Tegretol con inhibidores de la aminoxidasa (IMAO); antes de administrar Tegretol, se debe suspender la administración del IMAO durante al menos dos semanas o durante más tiempo si la situación clínica lo permite (véase el apartado CONTRAINDICACIONES).

Antieméticos: aprepitant.

Antiepilépticos: clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, zonisamida. Las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden aumentar o disminuir en presencia de carbamazepina y se han recibido notificaciones esporádicas de un aumento de la concentración plasmática de mefenitoína.

Antifúngicos: itraconazol.

Antihelmínticos: praziquantel, albendazol.

Antineoplásicos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.

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

Antivíricos: inhibidores de la proteasa para el tratamiento 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.

Corticoesteroides: prednisolona, dexametasona, entre otros.

Fármacos contra la disfunción eréctil: tadalafil.

Inmunodepresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Fármacos para el tratamiento de la tiroides: levotiroxina.

Otras interacciones: productos que contienen estrógenos o progesteronas.

Asociaciones que requieren una consideración especial

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

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

El uso conjunto 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 administración conjunta de Tegretol y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede provocar 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 a las bebidas alcohólicas. Por este motivo, se recomienda a los pacientes que no ingieran dichas bebidas durante el tratamiento.

Interferencia de pruebas serológicas

La carbamazepina puede dar lugar a concentraciones de perfenazina falsamente positivas en el análisis por Cromatografía de Líquidos de Gran Rendimiento (HPLC) 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).

MUJERES EN EDAD DE PROCREAR, EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Embarazo

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 Tegretol (p.ej., casos de espina bífida y de otras anomalías congénitas, como deficiencias craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipoespadias y anomalías que afectan a diversos sistemas orgánicos), si bien los estudios comparativos 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 que recibieron 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 del 2,7; IC del 95%: 1,1–7,0).

Estos datos demuestran que:

- Es preciso tratar con sumo cuidado a las gestantes epilépticas.
- Si una mujer tratada con Tegretol se queda embarazada o tiene pensado quedarse embarazada, o si durante la gestación surge la necesidad de iniciar un tratamiento con Tegretol, se deben sopesar cuidadosamente los beneficios previstos frente a los riesgos del fármaco, sobre todo en el primer trimestre del embarazo.
- En las mujeres en edad de procrear, siempre que sea posible, Tegretol debe prescribirse en monoterapia, pues la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de las madres tratadas con una asociación 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 asociaciones politerápicas que incluyen valproato.
- Se recomienda administrar la dosis mínima eficaz y supervisar las concentraciones plasmáticas. Cabe la posibilidad de mantener 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 los 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 simultáneo de Tegretol y otros anticonvulsivos. Se conocen unos pocos casos de vómitos, diarrea o de menor ingestión de alimentos en el neonato asociados al uso materno de Tegretol. Estas reacciones podrían tratarse de un síndrome de abstinencia neonatal.

Mujeres en edad de procrear (y medidas anticonceptivas)

Debido al riesgo de inducción enzimática, Tegretol puede menoscabar el efecto terapéutico de los anticonceptivos orales que contienen estrógeno o progesterona. Es necesario advertir a las mujeres en edad de procrear acerca de la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos alternativos cuando reciban tratamiento con Tegretol.

Lactancia

La carbamazepina se excreta en la leche materna (entre el 25% y el 60% de las concentraciones plasmáticas). Se han de ponderar los beneficios de la lactancia frente a la remota posibilidad de que el lactante padezca reacciones adversas. Las madres que tomen Tegretol pueden dar el pecho a sus hijos, a condición de que se vigile a éstos 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 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.

Fecundidad

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 sobredosis suelen afectar a 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, somnolencia, agitación, alucinación, coma; visión borrosa, lenguaje bulbar, 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 del estómago, lavado gástrico y administración de carbón activado. El retraso en el vaciamiento del estómago puede dar lugar a una absorción tardía, lo cual produce una recaída durante la recuperación de la intoxicación. Tratamiento complementario en una unidad de vigilancia intensiva con monitorización cardíaca y rectificación cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales

Se ha recomendado la hemoperfusión a través de un filtro de carbón activado. Se ha observado que la diuresis forzada, la hemodiálisis y la diálisis peritoneal no son eficaces.

Debido a la absorción tardía, es necesario prever la posibilidad de una recaída y agravación de la sintomatología al segundo o tercer día de la sobredosis.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El mecanismo de acción de la carbamazepina, que es el principio activo de Tegretol, sólo está dilucidado en parte. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperestimuladas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitadores. Es posible que su principal modo de acción sea la suspensión 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 los ciclos metabólicos de la dopamina y la noradrenalina podría ser el responsable de las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

FARMACODINAMIA

Derivado de la dibenzazepina.

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

En los estudios clínicos, se ha observado que la administración de Tegretol en monoterapia a pacientes epilépticos, sobre todo a niños y adolescentes, ejerce un efecto psicótropo, por ejemplo, un efecto positivo sobre los síntomas de la angustia y la depresión y una disminución de la irritabilidad y la agresividad. Con respecto a los comportamientos cognitivo y psicomotor, en algunos estudios se han observado efectos dudosos o negativos, que dependían asimismo de la dosis administrada. En otros estudios se observó un efecto beneficioso sobre el comportamiento cognitivo y la memoria.

Como neurótropo, Tegretol 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, Tegretol reduce el volumen de orina y calma la sensación de sed.

Como psicótropo (psicofármaco), Tegretol 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, tanto en monoterapia como asociado a neurolepticos, antidepresivos o litio, en los trastornos esquizoafectivos agitados y en la manía agitada, en asociación con otros neurolepticos, así como en los episodios de manía y depresión que alternan rápidamente.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La carbamazepina en 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 doce y seis horas, respectivamente. Con la suspensión oral, las concentraciones plasmáticas máximas medias se alcanzan en dos horas y, con los supositorios, en una media de doce horas. No hay diferencias clínicamente importantes entre las formas de dosificación orales en lo que respecta a la

cantidad de principio activo absorbido. 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 utilizan comprimidos CR, ya sea que se administren una o varias veces, el principio activo de Tegretol alcanza concentraciones plasmáticas máximas un 25% inferiores a las de los comprimidos tradicionales; los picos se alcanzan en veinticuatro horas. Los comprimidos CR producen una reducción estadísticamente significativa del índice de fluctuación, pero no a una disminución significativa de la C_{\min} en el estado estacionario. La fluctuación de las concentraciones plasmáticas es baja con la pauta de administración de dos veces al día. La biodisponibilidad de los comprimidos CR de Tegretol es aproximadamente un 15% menor que la de otras formas orales.

Cuando se administran supositorios, la cantidad de carbamazepina absorbida es un 25% menor que en el caso de los comprimidos. En el estado estacionario 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 a un máximo de 250 mg cuatro veces al día.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en el estado estacionario se alcanzan en una o dos semanas aproximadamente, plazo que depende, en cada paciente, 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 pauta posológica y la duración del tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en el estado estacionario –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 del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo): en torno al 30% de las concentraciones de carbamazepina.

El consumo de alimentos no ejerce ninguna influencia importante sobre la velocidad y el grado de absorción, y ello con independencia de la forma farmacéutica de Tegretol.

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 epoxídica de biotransformación es la más importante y produce el 10,11-transdiol derivado y su glucurónido como metabolitos principales. El citocromo P450 3A4 es la principal isoforma responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina (derivado de la carbamazepina farmacológicamente activo). La enzima que cataliza la formación del 10,11 transdiol derivado 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 producen distintos compuestos monohidroxilados, así como el *N*-glucurónido de carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

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

La semivida de eliminación media del metabolito 10,11-epóxido en el plasma es de aproximadamente seis horas tras una sola administración 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% por 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

Niños

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

Ancianos

No hay pruebas que indiquen una alteración de la farmacocinética de la carbamazepina en los pacientes de edad avanzada con respecto a los adultos jóvenes.

Pacientes con disfunción hepática o renal

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

No se han realizado estudios clínicos recientes con Tegretol.

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, no se han realizado suficientes estudios en animales para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratogena.

Toxicidad local rectal

La tolerabilidad local de los supositorios de carbamazepina administrados por vía rectal a conejos una vez al día durante 2 semanas no se diferenció 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 tumores testiculares benignos en los machos. No obstante, no se tienen indicios de que estas observaciones revistan algún interés a efectos del uso terapéutico de la carbamazepina en seres humanos.

Genotoxicidad

Diversos estudios convencionales del poder mutágeno en bacterias y mamíferos no han arrojado indicios de que la carbamazepina sea genotóxica.

Toxicidad para la función reproductora

Datos procedentes de diversos estudios efectuados en ratones, ratas o conejos indican que la carbamazepina carece de poder teratogénico o que su poder teratogénico es mínimo cuando se utiliza en dosis pertinentes para el ser humano. No obstante, no se han realizado suficientes estudios en animales para descartar la posibilidad de que la carbamazepina sea teratogena. 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/día a las progenitoras.

INCOMPATIBILIDADES

No se conoce ninguna.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Tegretol no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

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

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Marzo de 2013

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza