

Composición

Sustancia(s) activa(s)

Carbamazepina

Excipiente(s)

1 comprimido ranurado contiene: celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica equivalente a 0,23 mg de sodio, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal anhidro

1 comprimido CR de liberación prolongada ranurado contiene: Recubrimiento del comprimido: Celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica equivalente a 2 mg de sodio (comprimidos de liberación prolongada de 200 mg) o 3 mg de sodio (comprimidos de liberación prolongada de 400 mg), dispersión de poliacrilato al 30%, etilcelulosa, talco, dióxido de silicio coloidal anhidro y estearato de magnesio. Película de recubrimiento: Hipromelosa, talco, hidroxiestearato de macrogol glicerol 0,22 mg (comprimidos de liberación prolongada de 200 mg) o 0,44 mg (comprimidos de liberación prolongada de 400 mg), E 171 y E 172 (amarillo y rojo).

5 ml (= 1 cuchara dosificadora) de suspensión oral contienen: Estearato de macrogol 8 (tipo I), sacarina sódica, hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, carmelosa sódica, solución de sorbitol no cristalizable 1,25 g, propilenglicol 125 mg, *p*-hidroxibenzoato de metilo 6 mg, *p*-hidroxibenzoato de propilo 1,5 mg, ácido sórbico (E 200), aroma (caramelo), agua purificada y sodio 0,6 mg.

La suspensión oral contiene 875 mg/5 ml de sorbitol, que se convierte lentamente en glucosa, la suspensión oral es adecuada para diabéticos.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Comprimidos de 200 mg y 400 mg de carbamazepina (divisibles).

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

Suspensión oral de 100 mg de carbamazepina/5 ml (= 1 cuchara dosificadora)

Indicaciones terapéuticas

- Epilepsia
 - Convulsiones epilépticas parciales, complejas o simples (con o sin pérdida del conocimiento) con o sin generalización secundaria.
 - Convulsiones tónico-clónicas generalizadas.

- Formas epilépticas mixtas.
- Tegretol es adecuado para monoterapia y terapia combinada.
- Tegretol no suele ser eficaz en las crisis de ausencia (ausencias típicas) ni en las convulsiones mioclónicas (ver «Advertencias y precauciones»).
- Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares con el objetivo de prevenir o mitigar las recidivas.
- 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.

Dosificación/modo de administración

Dosificación en situaciones clínicas especiales

Pacientes de edad avanzada

Debido a las posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética de los antiepilépticos, la dosis de Tegretol debe elegirse con precaución en pacientes de edad avanzada.

Se recomienda una dosis inicial de 100 mg 2 veces/d.

*Pacientes que son posibles portadores del alelo A*3101 del HLA debido a su ascendencia*

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol, se recomienda que los pacientes cuya ascendencia suponga un riesgo de aparición de ciertas reacciones adversas cutáneas/de hipersensibilidad se sometan a una prueba de detección del alelo A*3101 del HLA para una mejor evaluación del riesgo (ver «Advertencias y precauciones»).

Epilepsia

Siempre que sea posible, Tegretol debe prescribirse como monoterapia.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis diaria baja, que debe aumentarse lentamente hasta alcanzar un efecto óptimo.

La dosis terapéutica debe determinarse, especialmente en terapia combinada, mediante la determinación de los niveles plasmáticos y en función de la eficacia. La experiencia ha demostrado que el nivel terapéutico de carbamazepina se sitúa entre 4 y 12 µg/ml.

Si se añade Tegretol a un tratamiento antiepiléptico existente, debe hacerse gradualmente mientras se mantiene o, si es necesario, se ajusta la dosis de los otros antiepilépticos (ver «Interacciones»).

Adultos

Formas orales: inicialmente 100-200 mg, 1 o 2 veces/d; aumentar lentamente la dosis hasta alcanzar una respuesta óptima, generalmente con 400 mg 2-3 veces/d (equivalente a 800-1 200 mg). En algunos pacientes, 1 600 mg o incluso 2 000 mg al día pueden ser apropiados, aunque estas dosis elevadas deben evitarse debido al aumento de las reacciones adversas.

Pacientes pediátricos

Suspensión oral: 10-20 mg carbamazepina/kg de peso corporal/d distribuidos en varias dosis únicas, es decir, en la edad*

- de hasta 1 año 100-200 mg/d (= 5-10 ml = 1-2 cucharas dosificadoras);
- 1-5 años 200-400 mg/d (= 10-20 ml = 2 × 1-2 cucharas dosificadoras);
- 6-10 años 400-600 mg/d (= 20-30 ml = 2-3 × 2 cucharas dosificadoras);
- 11-15 años 600-1 000 mg/d (= 30-50 ml = 3 × 2-3 cucharas dosificadoras);
- mayores de 15 años 800-1 200 mg/d (equivalente a la dosis diaria para adultos).

* 1 cuchara dosificadora contiene 100 mg de carbamazepina en 5 ml de suspensión.

Dosis diaria máxima recomendada:

- hasta 6 años de edad: 35 mg/kg/d
- 6-15 años de edad: 1 000 mg/d
- más de 15 años de edad: 1 200 mg/d

Para niños de 4 años de edad o menores, se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/d, con un aumento de la dosis de 20-60 mg cada 2 días. En niños mayores de 4 años de edad, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/d, con aumentos de dosis de 100 mg a intervalos semanales.

Neuralgia del trigémino y neuralgia glossofaríngea idiopática

La dosis inicial de 200-400 mg/d (100 mg 2 veces/d en pacientes de edad avanzada) debe aumentarse lentamente hasta conseguir la desaparición del dolor (normalmente con 200 mg 3-4 veces/d). A partir de entonces, reducir gradualmente la dosis hasta el nivel de mantenimiento más bajo posible de la concentración plasmática. La dosis diaria máxima recomendada es de 1 200 mg. Si se consigue eliminar el dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento hasta que se produzca una nueva reagudización del dolor.

Síndrome de abstinencia alcohólica

Durante los 2 primeros días, la dosis es de 3-4 × 200 mg/d. En casos severos, la dosis puede aumentarse a 1 200 mg/d durante los primeros días. Posteriormente, la dosis debe reducirse gradualmente hasta interrumpir el tratamiento (véase «Advertencias y precauciones/Interrupción del tratamiento»).

Manía aguda y tratamiento de mantenimiento de los trastornos afectivos bipolares

Intervalo de dosificación: aproximadamente 400-1 600 mg al día; la dosis habitual es de 400-600 mg/d, dividida en 2-3 dosis únicas. En la manía aguda, la dosis debe aumentarse con bastante rapidez, mientras que en el tratamiento a largo plazo de los trastornos bipolares se recomiendan pequeños aumentos de dosis para garantizar una tolerabilidad óptima.

Otras indicaciones de dosificación

Tegretol comprimidos

Los comprimidos (ya sea enteros o, si se prescribe, partidos por la mitad) deben tomarse sin masticar con un poco de líquido. Los comprimidos pueden tomarse durante, después o entre las comidas con algo de líquido.

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos CR de liberación prolongada (ya sea enteros o, si se prescribe, partidos por la mitad) deben tomarse sin masticar con un poco de líquido.

Gracias a la liberación lenta y controlada de la sustancia activa de los comprimidos CR de liberación prolongada, normalmente pueden administrarse en dosis de 2 veces/d.

Tegretol suspensión oral

La suspensión oral (agitar antes de usar) puede tomarse durante, después o entre las comidas con algo de líquido.

La suspensión oral (1 cuchara dosificadora = 5 ml = 100 mg; ½ cuchara dosificadora = 2,5 ml = 50 mg) está especialmente indicada para aquellos pacientes que tienen dificultad para ingerir comprimidos. Además, la suspensión oral también está indicada para aquellos pacientes que requieran un ajuste inicial cuidadoso de la dosis.

Dado que con una dosis determinada de suspensión oral se alcanza un pico de concentración plasmática mayor que con la misma dosis en comprimidos, es aconsejable empezar con una dosis baja de suspensión oral e incrementarla lentamente para evitar efectos adversos.

Cambio de la forma farmacéutica

- Cambio de Tegretol comprimidos a Tegretol suspensión oral: El procedimiento consiste en administrar la misma dosis diaria en dosis más pequeñas y frecuentes (p. ej., suspensión oral 3 veces/d en lugar de comprimidos 2 veces/d).
- Cambio de comprimidos a comprimidos CR de liberación prolongada: La experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis cuando se administran comprimidos CR de liberación prolongada.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina y la oxcarbazepina y a fármacos estructuralmente relacionados (p. ej., antidepresivos tricíclicos) o a cualquier otro componente del preparado.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular, con depresión de la médula ósea o con antecedentes de porfiria hepática (p. ej., porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- No se recomienda el uso de Tegretol en combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (véase «Interacciones»). Antes de utilizar Tegretol, deben suspenderse los IMAO al menos 2 semanas antes, o más tiempo si la situación clínica lo permite.
- Debido al contenido de sorbitol en Tegretol suspensión oral al 2%, no es adecuado para personas con intolerancia a la fructosa (intolerancia hereditaria a la fructosa).
- Tampoco debe ser utilizado por personas con hipersensibilidad a los parabenos (E200, E216 y E218).

Advertencias y precauciones

Generalidades

Tegretol solo debe administrarse bajo supervisión médica.

Tegretol solo debe prescribirse tras una evaluación crítica de la relación riesgo-beneficio y bajo estricta supervisión en los siguientes casos:

- trastornos hematológicos previos o existentes, reacciones hematológicas adversas a otros fármacos en los antecedentes clínicos;
- metabolismo del sodio alterado;
- pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales, también en los antecedentes (ver «Reacciones adversas»);

tras las interrupciones de la terapia con Tegretol, o en pacientes que ya han interrumpido una vez el tratamiento con carbamazepina.

Episodios hematológicos

La agranulocitosis y la anemia aplásica se han asociado a Tegretol; sin embargo, debido a la muy baja frecuencia de estos casos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas para Tegretol. Existen estimaciones que no calculan incidencias significativamente mayores para Tegretol en comparación con las incidencias en la población general no tratada, donde la probabilidad de aparición es de 4,7 casos/millón/año para la agranulocitosis y de 2,0 casos/millón/año para la anemia aplásica.

Ocasionalmente o con frecuencia se produce una ligera disminución de los niveles de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con Tegretol, pero resulta ser transitoria en la gran mayoría de los casos y es poco probable que indique la aparición de anemia aplásica o agranulocitosis.

No obstante, el recuento sanguíneo completo, incluidos plaquetas y reticulocitos, así como el hierro sérico, deben determinarse antes del inicio del tratamiento como valor de referencia y, posteriormente, con regularidad.

Si durante el tratamiento se observan valores de leucocitos o plaquetas definitivamente bajos o reducidos, deberá vigilarse estrechamente al paciente y el hemograma completo. Tegretol debe interrumpirse si aparece cualquier evidencia de depresión significativa de la médula ósea.

Los pacientes deben ser informados de los signos de intoxicación incipiente y de los síntomas de posibles complicaciones hematológicas, así como de los síntomas de reacciones de hipersensibilidad cutánea y hepática. Debe indicarse a los pacientes que consulten inmediatamente a su médico si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, infecciones perineales, exantema, úlceras de la cavidad bucal, hematomas leves, petequias o púrpura hemorrágica.

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (reacciones inmediatas) que incluyen erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema (con afectación de la laringe, glotis, labios y párpados) y la aparición de anafilaxia con desenlace mortal o potencialmente mortal en asociación con Tegretol. Si se producen este tipo de reacciones en un paciente después del tratamiento con Tegretol, debe interrumpirse definitivamente el medicamento e iniciarse un tratamiento alternativo.

Tegretol también puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad retardada de clase IVb, que pueden presentarse en diversas combinaciones, incluidas erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), una reacción de hipersensibilidad multiorgánica con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, valores anormales en las pruebas de función hepática y síndrome del conducto biliar faltante (daño y pérdida de conductos biliares intrahepáticos). También pueden verse afectados otros órganos como los pulmones, los riñones, el páncreas, el miocardio y el colon (ver «Asociación con el alelo HLA-A*3101» y «Reacciones adversas»).

Aproximadamente, entre el 25% y el 30% de los pacientes con una reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina muestran una reacción cruzada con oxcarbazepina (Trileptal®). Asimismo, puede producirse una reacción cruzada entre la carbamazepina y los antiepilépticos aromáticos (p. ej., fenitoína, primidona o fenobarbital).

En principio, Tegretol debe suspenderse inmediatamente si aparecen síntomas que indiquen una reacción de hipersensibilidad.

Reacciones cutáneas severas

En raras ocasiones se han observado reacciones dermatológicas severas, que incluyen necrólisis epidérmica tóxica (NET, también síndrome de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson (SJS) tras el uso de Tegretol. Estos pacientes pueden necesitar hospitalización, ya que estas manifestaciones pueden poner en peligro su vida y ser mortales. La mayoría de los casos del SJS o de la NET se observaron en los primeros meses de tratamiento con Tegretol. En los países con poblaciones principalmente de raza blanca, se estima que estas reacciones cutáneas se producen en 1 a 6 por cada 10 000 nuevos pacientes. Sin embargo, en algunos países asiáticos se calcula que el riesgo es unas 10 veces mayor.

En cuanto se observen signos o síntomas de una reacción cutánea severa, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Tegretol y considerar un tratamiento alternativo.

Cada vez hay más pruebas de que los diferentes alelos del HLA desempeñan un papel en las reacciones inmunitarias adversas en pacientes predispuestos.

*Asociación con el alelo A*3101 del HLA*

El alelo A*3101 del antígeno leucocitario humano (HLA) puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de reacciones cutáneas adversas, como el SJS, la NET, la erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y los exantemas maculopapulosos.

Estudios genéticos retrospectivos en poblaciones japonesas y del norte de Europa mostraron una asociación entre reacciones cutáneas graves (SJS, NET, DRESS y AGEP) y exantemas maculopapulosos asociados al uso de carbamazepina y la presencia del alelo A*3101 del HLA.

La frecuencia de este alelo es muy diferente en las distintas poblaciones étnicas. La frecuencia en la población europea se sitúa en torno a entre el 2% y el 5% y en la japonesa en torno al 10%. En la mayoría de las poblaciones australianas, asiáticas, africanas y norteamericanas, se estima que la frecuencia de este alelo es inferior al 5%. En las poblaciones de Europa occidental, se estima que la frecuencia del alelo A*3101 del HLA es de hasta un 6,7%, dependiendo de la región geográfica. Hay algunas excepciones con una frecuencia del 5-12%. Se estima que la frecuencia es superior al 15% en los siguientes grupos étnicos: 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).

La frecuencia alélica mostrada aquí representa el porcentaje de cromosomas en las poblaciones especificadas que portan dicho alelo. Esto significa que el porcentaje de pacientes portadores de una copia en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble que la frecuencia alélica. En consecuencia, el porcentaje de pacientes de riesgo es casi el doble que la frecuencia alélica.

Antes de iniciar el tratamiento con Tegretol, se recomienda que los pacientes cuya ascendencia suponga un riesgo (p. ej., pacientes japoneses, de raza blanca) y la población indígena del continente

americano, pacientes de origen hispano y portugués, así como pacientes de India meridional y de ascendencia árabe) se sometan a una prueba para detectar la presencia del alelo A*3101 del HLA (ver «Dosificación/modo de administración»). En caso de resultado positivo, debe interrumpirse el tratamiento con Tegretol a menos que el beneficio sea claramente superior al riesgo. Por lo general, no se recomienda la identificación sistemática del alelo A*3101 del HLA en pacientes que lleven mucho tiempo utilizando Tegretol, ya que el SJS o la NET, el AGEP, el DRESS y los exantemas maculopapulosos solo suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento.

*Asociación con el alelo B*1502 del HLA*

Estudios retrospectivos en pacientes de ascendencia china Han y tailandesa mostraron una fuerte correlación entre las reacciones cutáneas del SJS o la NET asociadas al uso de carbamazepina y la presencia del alelo B*1502 del antígeno leucocitario humano (HLA). La frecuencia de este alelo está entre el 2% y el 12% en la población china Han y de alrededor del 8% en poblaciones tailandesas. En los países asiáticos (p. ej., Taiwán, Malasia y Filipinas), donde la frecuencia del alelo B*1502 del HLA es mayor, el efecto adverso del SJS se ha notificado con mayor frecuencia («infrecuente» en lugar de «raro»). La frecuencia de portadores de este alelo es superior al 15% en Filipinas y en algunas poblaciones malasias. Se han notificado frecuencias alélicas de hasta el 2% y el 6% en Corea e India, respectivamente. La frecuencia del alelo B*1502 del HLA es insignificante en la población de raza blanca, así como en los africanos, la población indígena del continente americano, los japoneses y los hispanos (<1%).

La frecuencia alélica mostrada aquí representa el porcentaje de cromosomas en las poblaciones especificadas que portan dicho alelo. Esto significa que el porcentaje de pacientes portadores de una copia en al menos uno de sus dos cromosomas (es decir, la «frecuencia de portadores») es casi el doble que la frecuencia alélica. En consecuencia, el porcentaje de pacientes de riesgo es casi el doble que la frecuencia alélica.

Los pacientes cuya ascendencia supone un riesgo deben someterse a un examen para determinar si son portadores del alelo B*1502 del HLA antes de iniciar el tratamiento con Tegretol. En caso de resultado positivo, debe interrumpirse el tratamiento con Tegretol a menos que el beneficio sea claramente superior al riesgo. Dado que el alelo B*1502 del HLA también es un factor de riesgo con otros antiepilépticos, debe incluirse en la evaluación del riesgo. No es necesaria la identificación sistemática del B*1502 del HLA en poblaciones de baja frecuencia alélica. Del mismo modo, la identificación sistemática no es apropiada para pacientes que han estado utilizando Tegretol durante mucho tiempo, ya que el SJS o la NET solo suele aparecer en los primeros meses de tratamiento.

La identificación de portadores del alelo B*1502 del HLA y, por tanto, la prevención del tratamiento con carbamazepina en estos pacientes de ascendencia china Han, dio lugar a una disminución de la incidencia del SJS o de la NET inducida por carbamazepina.

El tamizaje genético no puede sustituir a un seguimiento cuidadoso del paciente, ya que muchos pacientes portadores del alelo *B*1502* del HLA no desarrollan SJS ni NET, pero, por otro lado, los pacientes que no tienen riesgo genético pueden desarrollar SJS o NET. La situación es similar en los pacientes portadores del alelo *A*3101* del HLA tratados con Tegretol. Estos pacientes no necesitan desarrollar SJS, NET, DRESS, AGEP ni exantema maculopapuloso. Sin embargo, los pacientes que no son portadores del *A*3101* del HLA pueden desarrollar reacciones cutáneas adversas severas. Aún no se ha investigado en qué medida otros factores, como la dosis, el cumplimiento terapéutico, la medicación conjunta y la comorbilidad favorecen la aparición de estas reacciones cutáneas adversas severas.

Otras reacciones cutáneas

Las reacciones cutáneas leves, p. ej., exantema macular o maculopapuloso aislado, suelen ser transitorias y no peligrosas; suelen ceder en unos pocos días o semanas a pesar de la continuación del tratamiento o tras la reducción de la dosis. Sin embargo, como es difícil distinguir los signos de reacciones cutáneas leves y transitorias de los primeros signos de reacciones cutáneas graves, requieren una estrecha vigilancia y la interrupción inmediata en caso de progresión o signos de reacción de hipersensibilidad sistémica.

El alelo *B*1502* de la HLA no afecta al riesgo de reacciones dermatológicas leves por carbamazepina.

Se ha demostrado una asociación entre la presencia del alelo *A*3101* del HLA y reacciones adversas leves asociadas al uso de carbamazepina. Así pues, el alelo *A*3101* del HLA es un factor de riesgo para desarrollar un síndrome de hipersensibilidad severo o un exantema maculopapuloso leve durante el tratamiento con carbamazepina.

Convulsiones epilépticas

Dado que la carbamazepina puede causar o exacerbar las epilepsias de tipo ausencia, Tegretol no debe utilizarse en pacientes con epilepsias de tipo ausencia o formas mixtas de convulsiones, que incluyen tanto ausencias típicas como atípicas. En todas estas condiciones, Tegretol puede empeorar las convulsiones. En caso de exacerbación de las convulsiones, debe interrumpirse el tratamiento con Tegretol.

Función hepática

Antes y durante el tratamiento con Tegretol deben establecerse valores iniciales y supervisión periódica de la función hepática, especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad avanzada. Tegretol debe suspenderse inmediatamente en caso de deterioro de la función hepática o hepatitis activa.

Función renal

Se recomienda el establecimiento de valores de referencia y el control periódico de los análisis de orina completos y de las determinaciones de urea en sangre (BUN).

Hiponatremia

Puede producirse hiponatremia durante el tratamiento con carbamazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente asociada a niveles bajos de sodio o en pacientes tratados con fármacos reductores del sodio (p. ej., diuréticos y fármacos asociados a una secreción inadecuada de ADH), debe medirse la *concentración sérica de sodio* antes del tratamiento con carbamazepina. A partir de entonces, la *concentración sérica de sodio debe cuantificarse al cabo de dos semanas y, posteriormente, una vez al mes durante los tres primeros meses de tratamiento o según el requerimiento clínico. Estos factores de riesgo (uso de diuréticos, hiponatremia medicamentosa o pacientes con lesión cerebral traumática y valores de sodio bajos existentes) deben tenerse en cuenta, especialmente en pacientes de edad avanzada. Si se observa hiponatremia, la restricción hídrica es una importante contramedida si está clínicamente indicada.*

Hipotiroidismo

La carbamazepina puede reducir las concentraciones séricas de hormonas tiroideas a través de una inducción enzimática, lo que puede requerir un aumento de las dosis de terapia hormonal sustitutiva en pacientes con hipotiroidismo. En consecuencia, se sugiere la monitorización de la función tiroidea para determinar la dosis de la terapia hormonal de reemplazo.

Efectos anticolinérgicos

Tegretol tiene una ligera actividad anticolinérgica; por lo tanto, los pacientes con aumento de la presión intraocular (glaucoma, glaucoma) y retención urinaria deben ser vigilados cuidadosamente durante el tratamiento (ver «Reacciones adversas»).

Reacciones psiquiátricas

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de activación de psicosis latentes, así como la aparición de confusión y agitación, especialmente en pacientes de edad avanzada.

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 estudios comparativos con placebo, reveló un ligero mayor riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo.

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

Embarazo y mujeres en edad fértil

Si se utiliza carbamazepina durante el embarazo, pueden producirse malformaciones congénitas y trastornos del desarrollo del sistema nervioso (ver sección «Embarazo y lactancia»). Por lo tanto, Tegretol solo debe tomarse para el tratamiento de la epilepsia durante el embarazo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales. Para las indicaciones psiquiátricas y el dolor neuropático, la carbamazepina no debe utilizarse y, en su lugar, debe cambiarse a alternativas de tratamiento más apropiadas.

Las mujeres embarazadas y en edad fértil deben ser adecuadamente asesoradas sobre los riesgos del embarazo debido al posible riesgo teratogénico para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con carbamazepina y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Anticonceptivos hormonales

Se han notificado hemorragias intermenstruales en mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales; Tegretol puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, se debe informar a las mujeres en edad fértil de que utilicen métodos anticonceptivos no hormonales alternativos durante el tratamiento con Tegretol.

Efectos endocrinológicos

Existen informes individuales de alteraciones de la fertilidad masculina y/o espermatogénesis anormal; no se ha establecido una relación causal. *Interacciones*

Debido a la inducción enzimática, Tegretol puede anular el efecto terapéutico de medicamentos que contienen estrógenos y/o progesteronas (p. ej., fracaso de la anticoncepción).

La administración simultánea de inhibidores de la CYP3A4 o inhibidores de epóxido-hidrolasas con carbamazepina, puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina o 10,11-epóxido de carbamazepina, lo que puede inducir efectos adversos. Por lo tanto, se debe ajustar la dosis de Tegretol y monitorear la concentración plasmática.

La administración simultánea de inductores de la CYP3A4 puede aumentar el metabolismo de Tegretol, provocando una disminución de los niveles séricos de carbamazepina y una posible disminución del efecto terapéutico. En consecuencia, la interrupción de la administración de un inductor de la CYP3A4 puede disminuir el metabolismo de la carbamazepina y, de este modo, conduce a un aumento de las concentraciones séricas de carbamazepina. Por lo tanto, podría ser necesario ajustar la dosis de Tegretol.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP3A4 y de otras enzimas de fase I y fase II en el hígado. Por lo tanto, la carbamazepina puede reducir las concentraciones plasmáticas de las

sustancias administradas de modo simultáneo que se metabolizan principalmente a través de la CYP3A4 (ver «Interacciones»).

La coadministración de carbamazepina y anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán) puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales de acción directa y, de este modo, aumentar el riesgo de trombosis. Si es necesaria la coadministración, se recomienda por este motivo una estrecha vigilancia de los posibles signos y síntomas de una trombosis.

Monitorización de la concentración plasmática

Aunque las correlaciones entre la dosis y las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y entre las concentraciones plasmáticas y la eficacia clínica o la tolerabilidad son bastante débiles, la monitorización de las concentraciones plasmáticas puede ser útil en las siguientes situaciones: aumento considerable de la frecuencia de las convulsiones, verificación del cumplimiento terapéutico del paciente, durante el embarazo, cuando se tratan niños o adolescentes, si se sospechan trastornos de absorción, si se sospechan efectos tóxicos cuando se utilizan varios medicamentos simultáneamente (ver «Interacciones»).

Cambio de tratamiento

La interrupción brusca del tratamiento con Tegretol puede provocar convulsiones, por lo que la carbamazepina debe interrumpirse gradualmente a lo largo de 6 meses. Si es necesario un cambio de tratamiento con Tegretol en pacientes epilépticos, el cambio no debe hacerse bruscamente, sino que el tratamiento debe cambiarse a otro fármaco antiepiléptico mientras se reduce el tratamiento con Tegretol.

Si el tratamiento con Tegretol tiene que interrumpirse bruscamente en pacientes epilépticos, el cambio a otro fármaco antiepiléptico debe realizarse bajo protección con un fármaco adecuado (p. ej., diazepam intravenoso o rectal, fenitoína intravenosa).

Caídas

El tratamiento con Tegretol se ha asociado con la aparición de ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estados confusionales o sedación (ver «Reacciones adversas»), que pueden provocar caídas y las consiguientes fracturas u otras lesiones. En pacientes que padezcan trastornos o condiciones, o que tomen medicamentos que puedan aumentar estos efectos adversos, debe considerarse periódicamente una evaluación completa del riesgo de caídas en caso de tratamiento a largo plazo con Tegretol.

Otros

Debido a la posibilidad de fotosensibilización, los pacientes deben protegerse de la luz solar intensa durante el tratamiento con carbamazepina.

Tegretol comprimidos

Los comprimidos de Tegretol contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, prácticamente están «libres de sodio».

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada

Los comprimidos de liberación prolongada de Tegretol CR contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, es decir, prácticamente están «libres de sodio».

Los comprimidos de liberación prolongada de Tegretol CR contienen hidroxiestearato de macroglicerol. Pueden causar molestias estomacales y diarrea.

Tegretol suspensión oral

La suspensión oral de Tegretol contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5 ml (= 1 cuchara dosificadora), es decir, prácticamente está «libre de sodio».

La suspensión oral de Tegretol contiene 125 mmol de propilenglicol por 5 ml (= 1 cuchara dosificadora). La coadministración con un sustrato de la alcohol-deshidrogenasa, como el etanol, puede causar efectos adversos graves en los recién nacidos.

La suspensión oral de Tegretol contiene *p*-hidroxibenzoatos que pueden causar reacciones alérgicas (posiblemente con retraso).

La suspensión oral de Tegretol contiene 875 mg de sorbitol por 5 ml (= 1 cuchara dosificadora) y, por lo tanto, no debe administrarse a personas con intolerancia hereditaria rara a la fructosa. Debe tenerse en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) utilizados al mismo tiempo y la ingesta de sorbitol o fructosa a través de los alimentos. El contenido de sorbitol de los medicamentos administrados por vía oral puede influir en la biodisponibilidad de otros medicamentos administrados por vía oral de forma simultánea.

Interacciones

El citocromo P450 3A4 (CYP3A4) es la principal enzima que cataliza la formación del metabolito activo 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración simultánea de inhibidores de la CYP3A4 puede dar lugar a un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina, lo que puede inducir efectos adversos. La administración simultánea de inductores de la CYP3A4 puede aumentar el metabolismo de Tegretol, provocando una disminución de los niveles séricos de carbamazepina y una posible disminución del efecto terapéutico. En consecuencia, la interrupción de la administración de un inductor de la CYP3A4 puede disminuir el metabolismo de la carbamazepina, dando lugar a un aumento de los niveles séricos de carbamazepina.

La carbamazepina es un potente inductor de la CYP3A4 y de otras enzimas de fase I y fase II del hígado. Por lo tanto, puede reducir las concentraciones plasmáticas de las sustancias administradas de forma simultánea que se metabolizan principalmente a través de la CYP3A4.

Se cree que la epóxido-hidrolasa microsomal humana es la enzima responsable de la formación del derivado 10,11-transdiol a partir del 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración de sustancias que inhiben la epóxido-hidrolasa microsomal humana (p. ej., el ácido valproico) puede dar lugar a un aumento de las concentraciones sanguíneas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de carbamazepina:

Dado que el aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina puede dar lugar a efectos adversos (p. ej., mareo, somnolencia, ataxia y diplopía), la dosis de Tegretol deberá ajustarse en consecuencia y/o deberán monitorizarse las concentraciones plasmáticas cuando se coadministre con las siguientes sustancias:

Antituberculosos: isoniazida.

Sustancias cardiovasculares: verapamilo y diltiazem.

Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno e ibuprofeno.

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

Sustancias gastrointestinales: posiblemente cimetidina y omeprazol.

Inhibidores de la carbonato-deshidratasa: acetazolamida.

Andrógenos: danazol.

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

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

Antihistamínicos: terfenadina.

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

Antiepilépticos: estiripentol y vigabatrina.

Antipsicóticos: loxapina, olanzapina y quetiapina.

Miorrelajantes: oxibutinina y dantroleno. *Antiagregantes plaquetarios:* ticlopidina.

Otros: jugo de pomelo y nicotinamida (solo en dosis altas).

Sustancias que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del 10,11-epóxido de carbamazepina:

Dado que el aumento de las concentraciones plasmáticas del metabolito de carbamacepina, 10,11-epóxido de carbamazepina, puede dar lugar a efectos adversos (p. ej., mareo, somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa y nistagmo), la dosis de Tegretol deberá ajustarse de forma correspondiente

y/o deberán monitorizarse las concentraciones plasmáticas cuando se coadministre con las siguientes sustancias, que aumentan la concentración plasmática de este metabolito:

Brivaracetam, loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida y valpromida.

Sustancias que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de carbamazepina:

Puede ser necesario ajustar la dosis de Tegretol si se utilizan las siguientes sustancias como comedicación:

Antiepilépticos: fenobarbital, primidona, metsuximida, felbamat, oxcarbazepina, fensuximida, fenitoína, fosfenitoína y clonazepam.

Citostáticos: cisplatino y doxorrubicina.

Antituberculosos: rifampicina.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina y aminofilina. Dermatología: isotretinoína.

Otros: fitopreparados que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Efecto de Tegretol 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 y antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, fentanilo, paracetamol, fenazona (antipirina) y tramadol.

Antibióticos: doxiciclina y rifabutina.

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

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

Antieméticos: aprepitant.

Antiepilépticos: brivaracetam, clobazam, clonazepam, eslicarbazepina, etosuximida, felbamato, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico y zonisamida.

Antimicóticos: itraconazol, ketoconazol y voriconazol.

Antihelmínticos: albendazol y praziquantel.

Citostáticos: imatinib, ciclofosfamida, lapatinib y temsirálimus.

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

Antivíricos: inhibidores de la proteasa para el tratamiento contra el VIH, p. ej., indinavir, ritonavir y saquinavir.

Ansiolíticos: alprazolam y midazolam.

Broncodilatadores o antiasmáticos: teofilina.

Sustancias cardiovasculares: antagonistas del calcio (grupo de la dihidropiridina), p. ej., felodipina, digoxina, quinidina, propranolol, simvastatina, atorvastatina, lovastatina, cerivastatina e ivabradina.

Corticosteroides: p. ej., prednisolona y dexametasona.

Inmunodepresores: ciclosporina, tacrólimus, everólimus y sirólimus.

Fármacos para el tratamiento de la tiroides: levotiroxina.

Anticonceptivos: ver sección «A tener en cuenta en los tratamientos combinados»

Medicamentos para el tratamiento de la disfunción eréctil: tadalafilo.

A tener en cuenta en los tratamientos combinados:

Para prevenir la intoxicación por fenitoína y las concentraciones subterapéuticas de carbamazepina, se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 µg/ml antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina. Se han descrito casos raros de aumento de los niveles plasmáticos de mefenitoína, de modo que, en casos excepcionales, pueden conducir a estados de confusión e incluso coma.

Existen pruebas de que la coadministración de carbamazepina y levetiracetam aumenta la toxicidad de la carbamazepina.

La carbamazepina parece aumentar la eliminación de hormonas tiroideas e incrementar la necesidad de ellas en pacientes con hipotiroidismo. Por lo tanto, en estos pacientes que reciben tratamiento de sustitución, deben determinarse los parámetros tiroideos al inicio y al final del tratamiento con Tegretol. Si es necesario, ajuste la dosis de los preparados de hormona tiroidea. En particular, el tratamiento concomitante con carbamazepina y otros anticonvulsivantes (p. ej., fenobarbital) puede alterar la función tiroidea.

Un tratamiento prolongado con carbamazepina y paracetamol (acetaminofén) podría provocar hepatotoxicidad. Se ha informado que la coadministración de carbamazepina e isoniazida produce un aumento de la hepatotoxicidad inducida por isoniazida.

Se recomienda cambiar a anticonvulsivantes alternativos a los pacientes en tratamiento con voriconazol o itraconazol en caso necesario.

El uso concomitante de Tegretol y brivaracetam puede provocar una reducción de los niveles plasmáticos de brivaracetam y un aumento de los niveles plasmáticos de su metabolito hidroxibivaracetam.

Tegretol no debe utilizarse en combinación con inhibidores de la MAO; antes de la administración de Tegretol, los inhibidores de la MAO deben interrumpirse durante al menos 2 semanas, o más si la situación clínica lo permite (ver «Contraindicaciones»).

Debe tenerse en cuenta que la coadministración de litio o metoclopramida y carbamazepina puede aumentar el efecto neurotóxico de ambos fármacos. Por lo tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso de los síntomas clínicos. Las reacciones adversas neurológicas también pueden aumentar con el uso combinado de carbamazepina y neurolépticos. El tratamiento previo con neurolépticos debe distar más de 8 semanas y no debe administrarse al mismo tiempo. Esté atento a los siguientes signos de síntomas neurotóxicos: marcha inestable, ataxia, nistagmo horizontal, aumento de los reflejos musculares, sacudidas musculares (fasciculaciones musculares).

Existe evidencia en la literatura de que el uso adicional de carbamazepina con terapia neuroléptica preexistente puede aumentar el riesgo de desarrollar síndrome neuroléptico maligno o síndrome de Steven-Johnson.

Deben controlarse los niveles plasmáticos de carbamazepina cuando se coadministran isotretinoína (medicamento para el acné) y carbamazepina.

La coadministración de Tegretol y algunos diuréticos (hidroclorotiazida y furosemida) puede producir hiponatremia sintomática.

Cuando se utilizan anticonceptivos hormonales, pueden producirse hemorragias intermitentes repentinas, además del debilitamiento del efecto de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, el anticonceptivo debe contener más de 50 µg de estrógeno o se deben recomendar otros métodos anticonceptivos no hormonales.

La carbamazepina puede antagonizar la eficacia de los relajantes musculares no despolarizantes (p. ej., pancuronio); puede ser necesario aumentar su dosis y vigilar cuidadosamente a los pacientes por si se produce una reversión del bloqueo neuromuscular más rápida de lo esperado.

La carbamazepina, al igual que otros fármacos psicoactivos, puede reducir la tolerancia al alcohol; por lo tanto, es aconsejable que los pacientes eviten el alcohol.

La carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de bupropión y aumentar las del metabolito hidroxibupropión y, de este modo, disminuye la eficacia clínica y la seguridad del bupropión.

La coadministración de carbamazepina y anticoagulantes orales de acción directa (rivaroxabán, dabigatrán, apixabán y edoxabán) puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales de acción directa y, de este modo, aumentar el riesgo de trombosis. Si es necesaria la coadministración, se recomienda por este motivo una estrecha vigilancia de los posibles signos y síntomas de una trombosis.

Para tener en cuenta en las pruebas serológicas:

La carbamazepina podría dar lugar a concentraciones de perfenazina falsamente positivas en los análisis por HPLC debido a interferencias.

La carbamazepina y los metabolitos 10,11-epóxido podrían dar lugar a concentraciones falsamente positivas de antidepresivos tricíclicos en inmunoensayos de polarización de fluorescencia.

Embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo fiable durante el tratamiento con carbamazepina y hasta 2 semanas después de la última dosis.

Debido a la inducción enzimática, Tegretol puede anular el efecto terapéutico de medicamentos que contienen estrógenos y/o progesteronas, lo que podría ocasionar el fracaso de la anticoncepción. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar anticonceptivos alternativos eficaces y seguros durante el tratamiento con Tegretol.

Embarazo

Existen pruebas claras de los riesgos para el feto humano. Por lo tanto, Tegretol no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario. (Ver «Advertencias y precauciones» en la sección *Embarazo y mujeres en edad fértil*).

Para la carbamazepina, al igual que para otros fármacos antiepilépticos, se han descrito diversas malformaciones embrionarias tras su uso durante el embarazo, incluida la espina bífida y también otras anomalías congénitas, p. ej., defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan a diferentes partes del cuerpo. No obstante, cabe señalar que los trastornos del desarrollo, incluidas las malformaciones, se observan con una frecuencia entre 2 y 3 veces mayor en los hijos de mujeres epilépticas que en el grupo de comparación sano. Todavía no se ha aclarado de forma unívoca hasta qué punto estos efectos pueden atribuirse a la carbamazepina o a la enfermedad subyacente.

Según los datos del Registro de Embarazos de EE. UU., la prevalencia de anomalías congénitas mayores (definidas como anomalías estructurales de importancia quirúrgica, médica o estética) diagnosticadas en las 12 semanas siguientes al nacimiento fue del 3,0% (IC del 95%: 2,1-4,2%) en 1033 embarazos expuestos a monoterapia con carbamazepina en el primer trimestre y del 1,1% (IC del 95%: 0,37-2,6%) en mujeres embarazadas que no tomaban un fármaco antiepiléptico (riesgo relativo 2,7; IC del 95%: 1,0-7,0%).

El Registro Europeo e Internacional de Fármacos Antiepilépticos y Embarazo (EURAP) notificó una prevalencia de malformaciones congénitas graves del 5,5% (IC del 95%: 4,5-6,6%) entre 1957 embarazos expuestos a carbamazepina. En este registro se anotaron las malformaciones graves

hasta 12 meses después del nacimiento. En comparación con lamotrigina, levetiracetam y oxcarbamazepina, carbamazepina estuvo asociada a un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves (RP de lamotrigina: 2,68; IC del 95%: 1,71 a 4,19; RP de levetiracetam: 2,41; IC del 95%: 1,33-4,38; RP de oxcarbamazepina: 2,37; IC del 95%: 1,17-4,80).

Se han notificado trastornos del neurodesarrollo en hijos de mujeres con epilepsia que fueron tratadas con carbamazepina sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos durante el embarazo. Los estudios sobre el riesgo de trastornos del neurodesarrollo (incluidos el trastorno del espectro autista (TEA), el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el retraso mental, el retraso psicomotor, los trastornos cognitivos, las dificultades de aprendizaje, la esquizofrenia) en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios y no puede excluirse la existencia de un riesgo.

El tipo o necesidad de terapia debe planificarse cuidadosamente y reevaluarse en cada caso para las mujeres con epilepsia que deseen quedarse embarazadas. El tratamiento necesario de la epilepsia no debe interrumpirse durante el embarazo, ya que una exacerbación de la enfermedad puede tener un efecto negativo en el desarrollo del feto.

Especialmente entre los días 20 y 40 del embarazo, la dosis administrada debe mantenerse lo más baja posible. Dado que es muy probable que las malformaciones sean ocasionadas por las concentraciones plasmáticas máximas, la dosis diaria debe tomarse en varias tomas pequeñas a lo largo del día, especialmente durante esta fase. Se recomienda controlar las concentraciones plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas podrían mantenerse bajas en el intervalo terapéutico de 4 a 12 µg/ml, siempre que las convulsiones permanezcan bajo control. Existen pruebas de que el riesgo de malformaciones causadas por la carbamazepina depende de la dosis, es decir, con una dosis diaria de <400 mg la proporción de malformaciones fue menor que con dosis más altas de carbamazepina.

En el curso de todo el embarazo, pero también en el posparto, la terapia debe ser cuidadosamente monitorizada (controles de las concentraciones séricas y EEG). Las concentraciones plasmáticas deben situarse en el intervalo terapéutico inferior (3-7 µg de carbamazepina/ml). Para prevenir aún más el riesgo, evite la combinación con otros fármacos o medicamentos antiepilépticos, ya que el riesgo de malformaciones aumenta con la terapia combinada; se recomienda la monoterapia. Existen pruebas de que el riesgo de malformaciones con carbamazepina puede variar con la politerapia en función de la medicación concomitante y puede ser mayor con la politerapia combinada con ácido valproico.

Debido a las propiedades inductoras de enzimas de la carbamazepina, generalmente se recomienda la administración de ácido fólico antes del inicio del embarazo y durante el mismo (profilaxis de defectos del tubo neural). Para evitar complicaciones hemorrágicas, también es necesario administrar vitamina K a la madre en las últimas semanas del embarazo o al recién nacido después del parto.

En algunos casos, se han notificado convulsiones y/o depresión respiratoria en recién nacidos cuyas madres tomaron Tegretol u otro anticonvulsivante poco antes o durante el parto. La medicación habitual de la madre con carbamazepina también puede provocar síntomas de abstinencia (vómitos, diarrea y/o trastornos de la alimentación) en el recién nacido.

Lactancia

En estudios posnatales en ratas, se observaron efectos adversos en las crías de madres tratadas con carbamazepina (ver «Datos sobre toxicidad preclínica»).

La carbamazepina pasa a la leche materna en concentraciones que son aproximadamente entre el 25% y el 60% de las concentraciones plasmáticas. En general, los beneficios de la lactancia materna superan el riesgo de posibles efectos adversos. Si se observa un escaso aumento de peso, una necesidad excesiva de dormir o reacciones alérgicas cutáneas en el lactante, debe suspenderse la lactancia. En algunos casos, se ha notificado hepatitis colestásica en recién nacidos expuestos a carbamazepina prenatalmente o durante la lactancia. Por lo tanto, debe prestarse especial atención a los efectos adversos del sistema hepatobiliar en los lactantes amamantados por madres tratadas con carbamazepina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de respuesta del paciente puede verse mermada como consecuencia de las convulsiones debidas a su estado de salud y a los efectos adversos inducidos por Tegretol, como mareos, somnolencia, ataxia, diplopía, alteraciones de la acomodación y visión borrosa, especialmente al inicio del tratamiento o en relación con los ajustes de dosis. Por lo tanto, los pacientes deben tener un cuidado razonable al conducir o manejar maquinaria.

Reacciones adversas

Especialmente al inicio del tratamiento con Tegretol, si se utiliza inicialmente una dosis demasiado alta o cuando se trata a pacientes de edad avanzada, se producen ocasionalmente o con frecuencia ciertas formas de reacciones adversas, p. ej., reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC) (mareos, dolor de cabeza, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía), trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.

Las reacciones adversas relacionadas con la dosis desaparecen por lo general en pocos días, ya sea espontáneamente o bien, tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas en el SNC también puede ser una manifestación de sobredosis relativa o de concentraciones plasmáticas de fluctuación considerable. En tales casos, conviene vigilar las concentraciones plasmáticas.

A continuación se enumeran las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y los eventos adversos identificados a partir de los informes espontáneos después de la introducción en el mercado.

Clasificación de la frecuencia: «muy frecuentes» ($\geq 1/10$), «frecuentes» ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), «infrecuentes» ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), «raros» ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), «muy raros» ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones

Frecuencia no conocida: reactivación de una infección por herpesvirus humano 6*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: leucopenia (11%), persistente en el 2% de los casos.

Frecuentes: eosinofilia y trombocitopenia.

Raros: linfadenopatía.

Muy raros: leucocitosis, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.

Frecuencia no conocida: insuficiencia de médula ósea*

Trastornos del sistema inmunitario

Raros: síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada con fiebre, exantema, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, así como pruebas de función hepática anormales, síndrome de desaparición de los conductos biliares (disolución y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), que se manifiestan en diversas combinaciones. Otros órganos pueden verse afectados (p. ej., pulmones, riñones, páncreas, miocardio y colon).

Muy raros: reacción anafiláctica, hipogammaglobulinemia y angioedema.

Frecuencia no conocida: erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS])*.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y osmolalidad plasmática reducida debido a un efecto análogo al de la vasopresina (ADH), lo cual conduce, en raras ocasiones, a una intoxicación hídrica acompañada de letargia, vómitos, cefalea, estado confusional, trastornos neurológicos, convulsiones, desorientación, disminución de la cognición, alteraciones visuales o encefalopatía («síndrome de secreción inadecuada de ADH»).

Muy raros: ginecomastia, galactorrea, aumento de los niveles de prolactina, pruebas de función tiroidea anormales: disminución de L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina, triyodotironina) y aumento de los niveles de TSH, generalmente sin manifestaciones clínicas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raros: deficiencia de folato y apetito disminuido.

Muy raros: niveles elevados de colesterol, incluidos el colesterol HDL y los triglicéridos, porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía.

Trastornos psiquiátricos

Raros: alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, agitación, comportamiento agresivo, agitación y confusión.

Muy raros: activación de la psicosis.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: mareos (10-50%), ataxia (niños: 10,4%; adultos: 50%); somnolencia.

Frecuentes: Cefalea y diplopía.

Infrecuentes: movimientos involuntarios anormales (p. ej., temblor, asterixis, distonía y sacudidas musculares) y nistagmo.

Raros: discinesia, trastornos del movimiento ocular, trastornos del habla (p. ej., disartria y habla arrastrada), coreoatetosis, neuropatía periférica, parestesias y síntomas paréticos.

Muy raros: disgeusia, síndrome maligno por neurolepticos (SMN), meningitis aséptica con mioclonía y eosinofilia periférica.

Frecuencia no conocida: sedación* y deterioro de la memoria*.

Trastornos oculares

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

Muy raros: opacidades del cristalino, conjuntivitis y aumento de la presión intraocular.

Trastornos del oído y del laberinto

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

Trastornos cardíacos

Raros: trastornos de la conducción cardíaca.

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

Trastornos vasculares

Raros: hipertensión o hipotensión.

Muy raros: colapso circulatorio, tromboflebitis, embolia (p. ej., embolia pulmonar) y vasculitis.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raros: reacciones de hipersensibilidad pulmonar, caracterizadas, p. ej., por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas y vómitos (ambos 8%).

Frecuentes: boca seca.

Infrecuentes: diarrea y estreñimiento.

Raros: dolores abdominales.

Muy raros: glositis, estomatitis y pancreatitis.

Frecuencia no conocida: colitis*.

Enfermedades de hígado o de riñón

Muy frecuentes: elevaciones de Gamma-GT (debidas a la inducción de enzimas hepáticas), generalmente sin relevancia clínica.

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina.

Infrecuentes: transaminasas elevadas.

Raros: ictericia, formas de hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o mixta y síndrome de desaparición de la vía biliar.

Muy raros: hepatitis granulomatosa e insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: dermatitis alérgica, prurito, urticaria, que pueden ser graves.

Infrecuentes: dermatitis exfoliativa.

Raros: lupus eritematoso sistémico.

Muy raros: síndrome de Stevens-Johnson (notificado como raro en algunos países asiáticos, cf. «Advertencias y precauciones»), necrólisis epidérmica tóxica, reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y nudoso, trastorno de la pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia e hirsutismo.

Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), queratosis liquenoide y onicomadesis*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Raros: debilidad muscular.

Muy raros: trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxicolecalciferol) que conducen a osteomalacia/osteoporosis, artralgia, dolores o espasmos musculares.

Frecuencia no conocida: reducción de la densidad ósea*, fracturas*.

Trastornos renales y urinarios

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy raros: trastornos de la libido/disfunción eréctil, espermatogénesis patológica (con disminución del número de espermatozoides y/o de su movilidad). Se han notificado casos muy raros de alteración de la fertilidad masculina y/o espermatogénesis patológica (ver también «Datos sobre toxicidad preclínica»).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuencia no conocida: caídas (asociadas a ataxia, mareo, somnolencia, hipotensión, estados confusionales o sedación como consecuencia del tratamiento con Tegretol)*.

*Reacciones adversas que se identificaron a partir de notificaciones espontáneas tras la introducción en el mercado.

Es muy importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacción adversa nueva o grave a través del portal en línea ELViS (Sistema de Vigilancia Electrónica). Encontrará más información al respecto en www.swissmedic.ch.

Sobredosis

Signos y síntomas

Los síntomas de sobredosis suelen manifestarse en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular—y los aparatos cardiovascular y respiratorio, y las reacciones adversas que se mencionan en «Reacciones adversas».

Trastornos del sistema nervioso: depresión del SNC; desorientación, nivel de conciencia disminuido, somnolencia, agitación, alucinaciones, coma; visión borrosa, habla arrastrada, disartria, nistagmo,

ataxia, discinesia, inicialmente hiperreflexia, seguida de hiporreflexia; convulsiones, trastornos psicomotores, mioclonía, hipotermia y midriasis.

Aparato respiratorio: depresión respiratoria y edema pulmonar.

Aparato circulatorio: taquicardia, hipotensión, a veces hipertensión, trastornos de la conducción con ampliación del complejo QRS: síncope acompañados de paro cardíaco.

Aparato digestivo: vómitos, vaciamiento gástrico retardado y reducción de la motilidad intestinal.

Aparato locomotor: en algunos casos, se ha notificado rabdomiólisis asociada a la toxicidad de la carbamazepina.

Función renal: retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, 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 los valores de la creatina-fosfocinasa muscular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

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

Vaciamiento gástrico, lavado gástrico y administración de carbón activado. Un retraso en el vaciamiento gástrico puede dar lugar a absorción tardía, lo cual produce una recaída durante la recuperación de la intoxicación.

Tratamiento complementario en una unidad de cuidados intensivos con monitorización cardíaca y rectificación cuidadosa del desequilibrio electrolítico.

Recomendaciones especiales

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

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

Propiedades/efectos farmacológicos

Código ATC

N03AF01

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de Tegretol, solo está dilucidado en parte. La carbamazepina estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitadores.

Es posible que su principal mecanismo de acción sea la prevención de la descarga repetitiva de los potenciales de acción que dependen del sodio en las neuronas despolarizadas, mediante el bloqueo, dependiente del uso y del voltaje, de los canales de sodio. Si bien la menor liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales podrían explicar en gran parte los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

Farmacodinámica

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

En algunos, aunque no en todos, los estudios clínicos con Tegretol como monoterapia en pacientes epilépticos, especialmente niños y adolescentes, se ha notificado un efecto psicotrópico, que muestra un efecto favorable en la atención y el comportamiento cognitivo, en los síntomas de ansiedad y depresión, y también en una reducción de la irritabilidad y la agresividad.

Como *medicamento neurológico*, Tegretol es clínicamente eficaz en varios trastornos neurológicos, p. ej., reduce los ataques de dolor paroxístico en la neuralgia del trigémino idiopática y secundaria. Además, se observó un efecto de alivio con Tegretol en el dolor neurológico en diversas situaciones. En el síndrome de abstinencia alcohólica, Tegretol aumenta el umbral convulsivo disminuido y tiene un efecto favorable en los síntomas de abstinencia (p. ej., hiperexcitabilidad, temblor y marcha deficiente).

Como psicotrópico, Tegretol ha demostrado su eficacia clínica en los trastornos afectivos, p. ej., para el tratamiento de la manía aguda, así como para el tratamiento a largo plazo de los trastornos afectivos bipolares maniaco-depresivos, ya sea en monoterapia o en combinación con otros neurolépticos, antidepresivos o preparados de litio.

Eficacia clínica

No hay datos.

Farmacocinética

Absorción

La carbamazepina procedente de los comprimidos se absorbe casi por completo, aunque con relativa lentitud: tras una dosis única, el valor de $t_{\text{máx}}$ se alcanza al cabo de 2 h (suspensión oral), 12 h (comprimidos) o 24 h (comprimidos CR de liberación prolongada).

Biodisponibilidad (BD): Cuando se utilizan comprimidos, la BD de la carbamazepina es de casi el 100%; cuando se utilizan comprimidos CR de liberación prolongada, es aproximadamente un 15% menor. La BD no se ve afectada por la ingesta de alimentos. A dosis de hasta 300 mg de carbamazepina, aproximadamente el 75% de la cantidad total absorbida alcanza la circulación sistémica en las 6 h siguientes a la administración. Por lo tanto, la dosis diaria máxima recomendada para esta forma farmacéutica es de 250 mg 4 veces/d.

Concentraciones plasmáticas: La $C_{\text{máx}}$ de la carbamazepina tras una dosis única de 400 mg (comprimidos) es de aproximadamente 4,5 µg/ml.

Con los comprimidos CR de liberación prolongada, el índice de fluctuación y la $C_{\text{máx}}$ se redujeron de forma estadísticamente significativa en estado de equilibrio, mientras que la $C_{\text{mín}}$ no se redujo significativamente. La concentración plasmática en el «intervalo terapéutico» en estado de equilibrio es de aproximadamente 4-12 µg/ml, equivalente a 17-50 µmol/l de carbamazepina; las concentraciones del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) representan aproximadamente el 30% de las concentraciones de carbamazepina.

Las concentraciones plasmáticas estables de carbamazepina se alcanzan en 1-2 semanas, dependiendo individualmente de la autoinducción por carbamazepina y la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado previo a la terapia, la dosis y su duración.

Distribución

La carbamazepina se une en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de la sustancia inalterada en el LCR y la saliva corresponde a la porción no unida a proteínas en el plasma (20-30%). Las concentraciones encontradas en la leche materna corresponden al 25-60% de las del plasma. La carbamazepina pasa a la placenta.

El volumen aparente de distribución es de 0,8-1,9 l/kg.

Metabolismo

La carbamazepina se metaboliza principalmente a través de la vía epóxido-diol en el hígado. En primer lugar, se produce la oxidación a 10,11-epóxido de carbamazepina, predominantemente a través de la isoenzima 3A4 del citocromo P450. Se cree que la epóxido-hidrolasa microsomal humana es responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo. Este se convierte casi por completo en el derivado 10,11-transdiol y sus glucurónidos. Aproximadamente, el 30% de la carbamazepina administrada por vía oral aparece en la orina como producto final de la vía de degradación del epóxido.

El 9-hidroximetil-10-carbamoil-acridán es un metabolito menos importante. Otras vías metabólicas importantes conducen a varias sustancias monohidroxiladas y, a través de UGT2B7, al *N*-glucurónido de carbamazepina.

La carbamazepina induce su propio metabolismo.

Eliminación

Semivida de eliminación plasmática tras dosis única: 36 h en promedio; tras aplicación múltiple (autoinducción del sistema enzimático monooxigenasa hepática): 16-24 h en promedio; cuando se comedica con otros fármacos inductores de enzimas hepáticas (p. ej., fenitoína, fenobarbital): 9-10 h en promedio. Excreción: tras una dosis única de 400 mg, 72% en orina (2% del fármaco inalterado; 1% del epóxido; aproximadamente 30% de 10,11-transdiol de carbamazepina y otros metabolitos inactivos) y 28% en heces.

Farmacocinética de poblaciones especiales

Nota: Sin alteraciones farmacocinéticas en pacientes de edad avanzada; no hay información disponible para pacientes con función hepática o renal alterada.

Datos sobre toxicidad preclínica

Los datos preclínicos no muestran riesgos particulares para los seres humanos basados en estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas.

Poder mutágeno y cancerígeno

Los estudios *in vitro* estándar y los estudios en animales no mostraron evidencias de un poder mutágeno relevante de la carbamazepina. Por el contrario, algunos estudios recientes que utilizaron métodos no estandarizados mostraban un aumento de las aberraciones cromosómicas y/o de los intercambios de cromátidas hermanas en los linfocitos humanos. No está clara su relevancia para el ser humano.

En un estudio de carcinogenicidad realizado durante 2 años en ratas con carbamazepina, se observó un aumento de la incidencia de tumores hepatocelulares en las hembras y de tumores benignos de testículos en los machos. Sin embargo, no hay pruebas de que estas observaciones sean relevantes para el uso terapéutico en humanos.

Toxicidad para el desarrollo

En estudios de fertilidad en ratas con carbamazepina administrada por vía oral parcialmente en el intervalo de dosis terapéuticas, se encontraron efectos contradictorios que iban desde la ausencia de hallazgos, pasando por el deterioro de la calidad del esperma, hasta una marcada reducción de la fertilidad masculina con signos de reversibilidad.

En diversos estudios de toxicidad para el desarrollo en ratas y ratones, se observó una reducción del peso fetal y retrasos en la osificación con dosis de carbamazepina parcialmente superiores al intervalo terapéutico. Con dosis más elevadas de carbamazepina (200-600 mg/kg de peso corporal/día), que

provocaron una reducción del aumento de peso de las madres, se presentó un aumento de los abortos y de las malformaciones viscerales y esqueléticas.

En un estudio de toxicidad posnatal, las crías amamantadas cuyas madres fueron tratadas con una dosis de 192 mg/kg de peso corporal/día de carbamazepina mostraron un retraso en el aumento de peso.

No puede excluirse un riesgo para los seres humanos en relación con la toxicidad para el desarrollo.

Información farmacéutica

Periodo de validez

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de «CAD».

Precauciones especiales de conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Comprimidos: Deben conservarse protegidos de la humedad y por debajo de 25 °C.

CR comprimidos de liberación prolongada: Deben conservarse protegido de la humedad y por debajo de 30 °C.

Suspensión oral: Debe conservarse protegido de la luz y por debajo de 30 °C. No utilizar durante más de tres meses tras su apertura.

Número de autorización de comercialización

29789, 36896, 47443 (Swissmedic)

Presentaciones

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada 400 mg 30 (divisibles). [B]

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada 400 mg 20 (divisibles). [B]

Tegretol suspensión oral 250 ml. [B]

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada 200 mg 20 (divisibles). [B]

Tegretol CR comprimidos de liberación prolongada 200 mg 30 (divisibles). [B]

Puede que no todas las presentaciones estén disponibles en su país.

Titular de autorización de comercialización

Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; dirección: 6343 Rotkreuz

Fecha de la revisión del texto

Junio/2023