FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tegretol 200 mg comprimidos
Tegretol 400 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tegretol 200 mg comprimidos: cada comprimido contiene 200 mg de carbamazepina.
Tegretol 400 mg comprimidos: cada comprimido contiene 400 mg de carbamazepina.

Excipiente(s) con efecto conocido
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- *Epilepsia*
Crisis epilépticas parciales con sintomatología compleja o simple (con o sin pérdida de conciencia) con o sin generalización secundaria.
Crisis epilépticas tónico-clónicas generalizadas. Epilepsias con crisis epilépticas mixtas.
Tegretol es adecuado tanto en monoterapia como en terapia combinada.
Tegretol no suele ser efectivo en las ausencias (petit mal) ni en las crisis epilépticas mioclónicas (ver Sección 4.4).
- *Manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maníaco depresiva.*
- *Neuralgia esencial del trigémino. Neuralgia esencial del glosofaríngeo.*
- *Síndrome de abstinencia al alcohol.*

4.2. Posología y forma de administración

Posología
Antes de iniciar el tratamiento en pacientes de origen chino Han y tailandés, cuando sea posible deberán hacerse pruebas para buscar HLA-B*1502, ya que este alelo está altamente relacionado con el riesgo grave de padecer el Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) asociado a carbamazepina (Ver Sección 4.4).

Epilepsia
Siempre que sea posible, Tegretol se prescribirá en régimen de monoterapia. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis diaria baja, que se incrementará lentamente hasta conseguir el efecto óptimo.
La dosis de carbamazepina debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente hasta conseguir un adecuado control de los ataques.
La determinación de los niveles plasmáticos puede ayudar a fijar la dosificación óptima. En el tratamiento de la epilepsia, la dosis de carbamazepina normalmente requiere concentraciones plasmáticas de carbamazepina totales de unos 4 a 12 microgramos/mL (17 a 50 micromoles/litro) (ver sección 4.4).

Si se añade Tegretol a una terapia antiepiléptica previa, se hará de forma gradual manteniendo o, en caso necesario, adaptando la dosis del/de los otro/s antiepiléptico/s. (ver Sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Adultos
Inicialmente 100-200 mg una o dos veces al día; aumentar lentamente la dosis hasta que se obtenga la respuesta óptima, que en general es de 400 mg dos o tres veces al día. En algunos pacientes puede ser necesaria una dosis de 1600 mg al día.

Población pediátrica
Para niños menores de 4 años se recomienda una dosis inicial de 20-60 mg/día aumentándola de 20-60 mg cada dos días. Para niños mayores de 4 años, el tratamiento puede iniciarse con 100 mg/día incrementándolo en 100 mg a intervalos semanales.
Dosis de mantenimiento: Se administrarán dosis de 10-20 mg/kg de peso al día, en dosis divididas:

- Niños hasta 1 año: 100-200 mg diarios
- Niños de 1-5 años: 200-400 mg diarios
- Niños de 6-10 años: 400-600 mg diarios
- Niños de 11-15 años: 600-1000 mg diarios
- Niños mayores de 15 años: 800-1200 mg diarios

Dosis máxima recomendada:

- Hasta los 6 años: 35 mg/Kg/día
- 6-15 años: 1000 mg/día
- Mayores de 15 años: 1200 mg/día

Neuralgia del trigémino y neuralgia del glosofaríngeo
La dosis inicial de 200-400 mg diarios se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada se recomienda una dosis inicial de 100 mg dos veces al día. La dosis inicial de 100 mg dos veces al día se aumentará lentamente hasta suprimir el dolor (normalmente 200 mg tres o cuatro veces al día). La dosis máxima recomendada es de 1200 mg/día. Reducir después gradualmente hasta conseguir la dosis mínima de mantenimiento. Cuando se haya obtenido alivio del dolor, se debe intentar interrumpir gradualmente el tratamiento, hasta que se produzca otro ataque.

Síndrome de abstinencia del alcohol
La dosis promedio es de 200 mg tres veces al día. En casos graves puede aumentarse durante los primeros días (p.ej. hasta 400 mg tres veces al día). Al principio del tratamiento de los síntomas graves de abstinencia, Tegretol deberá administrarse en combinación con fármacos hipnótico-sedantes (p.ej. clometiazol, clordiazepóxido). Una vez remitido el estadío agudo, puede continuarse con Tegretol en régimen de monoterapia.

Manía y profilaxis de la enfermedad maníaco depresiva
El rango de dosis es de aprox. 400-1600 mg al día, siendo la dosis más usual de 400-600 mg diarios divididos en 2-3 tomas. En la manía aguda, la dosis se incrementará de forma bastante rápida, mientras que para la terapia de mantenimiento de los trastornos bipolares y con el fin de conseguir una tolerabilidad óptima, se recomienda efectuar pequeños incrementos de dosis.

Poblaciones especiales
Insuficiencia renal/Insuficiencia hepática
No se dispone de datos de carbamazepina en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Pacientes de edad avanzada
En pacientes de edad avanzada la dosis de Tegretol se seleccionará con precaución debido a posibles interacciones farmacológicas y a la diferente farmacocinética que presentan los fármacos antiepilépticos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Forma de administración
Via oral
Los comprimidos pueden ingerirse durante, después o entre las comidas con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a la carbamazepina, a fármacos estructuralmente relacionados (p.ej. antidepresivos tricíclicos) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con bloqueo auriculoventricular.
- Antecedentes de depresión de la médula ósea.
- Antecedentes de porfirias hepáticas (p.ej. porfiria aguda intermitente, porfiria variegata, porfiria cutánea tardía).
- Tegretol está contraindicado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO); (ver Sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tegretol solo debe ser prescrito bajo supervisión médica.
En pacientes con antecedentes de problemas cardíacos, hepáticos o renales, reacciones adversas hematológicas a otros fármacos, o periodos interrumpidos de tratamientos con Tegretol, éste sólo deberá prescribirse después de una valoración del riesgo-beneficio y bajo estricto control del paciente.

Efectos hematológicos
Tegretol se ha asociado a casos de agranulocitosis y anemia aplásica. Sin embargo, dada la baja incidencia de estos trastornos, es difícil obtener estimaciones de riesgo significativas. El riesgo global en la población general no tratada se ha estimado en 4,7 personas por millón y por año para la agranulocitosis y 2,0 personas por millón y por año para la anemia aplásica.

Puede producirse una disminución transitoria o persistente del recuento de plaquetas o leucocitos asociada al tratamiento con Tegretol cuya frecuencia de aparición puede variar de ocasional a frecuente. Sin embargo, en la mayoría de los casos la disminución del recuento de plaquetas o leucocitos es transitoria, y es poco probable que indiquen las fases iniciales de un cuadro de anemia aplásica o agranulocitosis. Por tanto, antes de empezar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, se recomienda efectuar un hemograma completo, incluyendo plaquetas, reticulocitos y hierro sérico. Si durante el tratamiento, los recuentos de leucocitos o plaquetas se mantienen de forma permanente por debajo de los niveles normales o descienden se realizará un control estricto del hemograma del paciente.

Si existe evidencia de depresión significativa de la médula ósea se suspenderá la medicación.
Los pacientes deben ser advertidos de los primeros signos y síntomas de un potencial problema hematológico, así como de síntomas de reacciones dermatológicas o hepáticas. Si aparecen reacciones como fiebre, dolor de garganta, erupción cutánea, úlceras en la boca, aparición de magulladuras de forma fácil, petequias o hemorragia purpúrea el paciente deberá consultar al médico inmediatamente.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves y a veces mortales, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. Estas reacciones se calcula que ocurren entre 1-6 de cada 10000 pacientes, en países principalmente con poblaciones caucásicas, pero el riesgo en algunos países de Asia se estima que es aproximadamente 10 veces mayor.

También se han notificado otras reacciones adversas cutáneas graves, incluida la erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa (EAFGM) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), asociadas al uso de Tegretol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hay una evidencia creciente de la función de los distintos alelos HLA de los pacientes en la predisposición inmunológica para estas reacciones adversas (ver sección 4.2.).

Se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilar estrechamente la aparición de reacciones cutáneas. El periodo de mayor riesgo de aparición SSJ y NET es durante los primeros meses de tratamiento.

Si se presentan síntomas o signos de SSJ y NET (por ejemplo erupción cutánea progresiva con ampollas o lesiones en la mucosa) el tratamiento con carbamazepina debe ser suspendido.

Los mejores resultados en el manejo de SSJ y NET provienen de un diagnóstico precoz y la suspensión inmediata de cualquier fármaco sospechoso. La retirada precoz se asocia con un mejor pronóstico.

Si el paciente ha desarrollado el SSJ o NET por el uso de Tegretol, Tegretol no debe ser utilizado de nuevo por el paciente.

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

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

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

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

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

La frecuencia del alelo HLA-A*3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A*3101 tiene una prevalencia de 2 a 5% en las poblaciones europeas y aproximadamente del 10% de la población japonesa.
La presencia del alelo HLA-A*3101 puede aumentar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (en su mayoría menos grave) desde un 5,0% en la población general hasta un 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo de 5,0% a 3,8%.
No hay datos suficientes que apoyan una recomendación para detectar el alelo HLA-A*3101 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Limitaciones del estudio genético
Los resultados del estudio genético no sustituyen al control clínico ni al manejo del paciente. Muchos pacientes asiáticos, positivos al HLA-B*1502 y tratados con Tegretol no desarrollan SJS y pacientes negativos a HLA-B*1502 de cualquier raza pueden desarrollar SJS. Lo mismo para los pacientes HLA-A*3101 positivos tratados con Tegretol que no desarrollen SJS, TEN, DRESS, AGEP y exantema maculopapular y HLA-A*3101 negativos de cualquier raza que pueden desarrollar estas reacciones adversas dermatológicas graves. No se ha estudiado el papel de otros posibles factores para desarrollar y enfermar de estas reacciones adversas dermatológicas graves como la dosis AED, el cumplimiento, las medicaciones y enfermedades concomitantes y el nivel de control dermatológico.

Otras reacciones dermatológicas
También pueden aparecer reacciones cutáneas leves, p.ej., exantema aislado macular o maculopapular, y suelen ser pasajeras y no peligrosas, desapareciendo normalmente a los pocos días o semanas de tratamiento o después de haber reducido la dosis. Sin embargo, dado que puede ser difícil diferenciar los signos tempranos de una reacción dermatológica grave de las reacciones leves pasajeras, el paciente debe mantenerse bajo estrecha vigilancia, y suspender inmediatamente el tratamiento si la reacción se agrava con el uso continuado.

El alelo HLA-A*301 se ha asociado a menos reacciones cutáneas para carbamazepina, tales como el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes o rash leve (erupción maculopapular). Sin embargo el alelo HLA-B*1502 no ha resultado ser un factor predictivo de riesgo para experimentar las mencionadas reacciones dermatológicas.

Hipersensibilidad
Con Tegretol se han notificado reacciones de hipersensibilidad de clase I (inmediata) que incluyen erupción, prurito, urticaria, angioedema y casos de anafilaxia. Si un paciente desarrolla estas reacciones después del tratamiento con Tegretol, se debe interrumpir el tratamiento con Tegretol y comenzar un tratamiento alternativo.

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

El alelo HLA-A*3101 se ha asociado a la aparición del síndrome de hipersensibilidad, incluido el rash maculopapular.

Los pacientes que hayan sufrido reacciones de hipersensibilidad a carbamazepina deberán ser informados de que aproximadamente el 25-30% de estos pacientes pueden experimentar reacciones de hipersensibilidad con oxcarbazepina (Trileptal).
Puede producirse hipersensibilidad cruzada entre carbamazepina y medicamentos antiepilépticos aromáticos (p.ej fenitoína, primidona y fenobarbital).
En general si aparecen signos y síntomas que pudieran sugerir la aparición de una reacción de hipersensibilidad, deberá interrumpirse el tratamiento con Tegretol inmediatamente.

Crisis epilépticas
Tegretol debe ser utilizado con precaución en pacientes con crisis epilépticas mixtas que incluyan ausencias, típicas o atípicas. En estas condiciones, Tegretol puede exacerbar crisis epilépticas. En el caso de que aparezcan crisis epilépticas deberá interrumpirse el tratamiento con Tegretol.

Función hepática
Al inicio y periódicamente durante el tratamiento con Tegretol se efectuarán controles de la función hepática especialmente en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en pacientes de edad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

avanzada. Se interrumpirá inmediatamente el tratamiento en caso de agravamiento de la disfunción hepática o de enfermedad hepática activa.

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

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

Función renal
Se recomienda realizar un análisis de orina completo y determinaciones de BUN al inicio del tratamiento y periódicamente después.

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

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

Idea y comportamiento suicida
En pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se ha constatado ideas y comportamientos suicida. Un metaanálisis de un ensayo clínico controlado randomizado con placebo ha mostrado un ligero aumento de riesgo de idea y comportamiento suicida. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, por lo que han de controlarse los signos de ideas y comportamientos suicidas en los pacientes, además de considerarse un tratamiento adecuado. Pacientes (y cuidadores de pacientes) han de ser advertidos de buscar ayuda médica en el momento que surjan signos de ideas y comportamientos suicida.

Mujeres en edad fértil
La carbamazepina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas importantes y producir otros efectos adversos en el desarrollo (ver sección 4.6).
La carbamazepina no debe utilizarse en mujeres en edad fértil, a menos que se considere que el beneficio es superior a los riesgos tras una cuidadosa consideración de las opciones de tratamiento alternativas adecuadas.

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

Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina en mujeres en edad fértil, debe considerarse la realización de pruebas de embarazo.
Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante dos semanas después de suspender el tratamiento. Debido a la inducción enzimática, la carbamazepina puede provocar un fallo del efecto terapéutico de los anticonceptivos hormonales, por lo que se debe

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

asesorar a las mujeres en edad fértil sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces (ver secciones 4.5 y 4.6).

Se debe asesorar a las mujeres en edad fértil acerca de la necesidad de consultar a su médico tan pronto como estén planeando quedarse embarazadas, para que se les informe sobre el cambio a tratamientos alternativos antes de la concepción y antes de interrumpir el uso de anticonceptivos (ver sección 4.6).
Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que se pongan en contacto con su médico inmediatamente si se quedan embarazadas o creen que pueden estarlo mientras están tomando carbamazepina.

Efectos endocrinos
Se han comunicado metrorragias en mujeres tratadas con Tegretol y anticonceptivos orales. Por otro lado, debido a un efecto de inducción enzimática, Tegretol disminuir la fiabilidad de los anticonceptivos hormonales. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil el uso de otras formas de contracepción mientras estén tomando Tegretol.

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

Control de los niveles plasmáticos
Aunque las correlaciones entre dosis y niveles plasmáticos de carbamazepina y entre niveles plasmáticos y eficacia clínica o tolerabilidad son más bien débiles, puede ser útil monitorizar los niveles plasmáticos en los siguientes casos: aumento brusco de la frecuencia de las crisis/verificación del cumplimiento de la medicación por el paciente; durante el embarazo, en el tratamiento de niños y adolescentes, cuando se sospeche de trastornos de absorción, en caso de sospecha de toxicidad al tomar más de un medicamento (ver Sección 4.5).

Suspensión brusca del tratamiento
La suspensión brusca del tratamiento puede provocar crisis epilépticas, por tanto debe suspenderse de forma gradual durante un periodo de 6 meses. Si en un paciente epiléptico debiera suspenderse bruscamente el tratamiento con Tegretol, el cambio a un nuevo antiepiléptico debería efectuarse bajo la protección de un fármaco adecuado (p.ej. diazepam i.v., rectal o fenitoína i.v.).

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

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

Por otro lado, carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de Fase I y Fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes principalmente metabolizados por el CYP3A4 por inducción de su metabolismo. Ver la sección 4.5.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El citocromo P4503A4 (CYP 3A4) es el enzima principal que cataliza la formación del metabolito activo, el 10,11-epóxido de carbamazepina. La administración conjunta de inhibidores del CYP 3A4 puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas de carbamazepina que podría inducir reacciones adversas. La coadministración de inductores del CYP 3A4 puede aumentar el metabolismo de carbamazepina, provocando una disminución potencial de los niveles séricos de carbamazepina y del efecto terapéutico. De forma similar, la interrupción del tratamiento con un inductor del CYP3A4 puede disminuir la tasa de metabolismo de carbamazepina, lo que lleva a un aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina.
Por otro lado, carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4 y de otros sistemas enzimáticos hepáticos de Fase I y Fase II, por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos concomitantes principalmente metabolizados por el CYP3A4 por inducción de su metabolismo.
El hidrolasa epóxido microsomal humano ha sido identificado como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de carbamazepina. La coadministración de inhibidores del hidrolasa epóxido microsomal human pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de 10,11-epóxido de carbamazepina.

Interacciones que implican contraindicación
El uso de Tegretol no está recomendado en combinación con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs); antes de administrar Tegretol, el IMAO deberá interrumpirse al menos 2 semanas antes o incluso más si la situación clínica lo permite (ver sección 4.3.)

Fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de carbamazepina:
Dado que los niveles plasmáticos elevados de carbamazepina puede provocar reacciones adversas (p.ej. mareos, somnolencia, ataxia, diplopía) la dosis de Tegretol deberá ser ajustada y/o se deberán controlar los niveles plasmáticos cuando se use concomitantemente con las sustancias que se describen a continuación.

Analgésicos y antiinflamatorios: dextropropoxifeno, ibuprofeno.
Andrógenos: danazol.
Antibióticos: antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, troleandomicina, josamicina, claritromicina, ciprofloxacino).
Antidepresivos: viloxazina, fluoxetina, fluvoxamina, posiblemente desipramina, nefazodona, paroxetina, trazodona, viloxacina.
Antiepilépticos: estiripentol, vigabatrina.
Antifúngicos: azoles (p.ej. itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol) En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse anticolvulsionantes alternativos.
Antihistamínicos: terfenadina.
Antipsicóticos: loxapina, olanzapina, quetiapina.
Antituberculosos: isoniazida
Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento del VIH (p.ej. ritonavir).
Inhibidores de la anhidrasa carbónica: acetazolamida.
Fármacos cardiovasculares: diltiazem, verapamilo.
Fármacos gastrointestinales: posiblemente cimetidina, omeprazol.
Relajantes musculares: oxibutinina, dantroleno.
Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina.
Otros: zumo de pomelo, nicotinamida (sólo a dosis altas).

Fármacos que pueden elevar los niveles plasmáticos del metabolito activo carbamazepina-10,11-epóxido
Dado que el aumento de los niveles plasmáticos de carbamazepina-10,11-epóxido puede producir efectos adversos (p.ej. mareo, somnolencia, ataxia, diplopía), la dosis de Tegretol se debe ajustar en consecuencia o

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

bien monitorizar los niveles plasmáticos cuando se use utilice de forma concomitante con las sustancias que se describen a continuación: Loxapina, quetiapina, primidona, progabida, ácido valproico, valnoctamida, valpromida, brivaracetam.

Fármacos que pueden disminuir los niveles plasmáticos de carbamazepina
La dosis de Tegretol puede tener que ajustarse cuando se use concomitantemente con las sustancias descritas a continuación.

Analgésicos, agentes antiinflamatorios: buprenorfina.
Antiepilépticos: felbamato, fenobarbital, fenitoína (antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de carbamazepina) y fosfenitoína, primidona, metosuximida, fensuximida, oxcarbazepina y, aunque los datos son en parte contradictorios, posiblemente también clonazepam.
Antidepresivos: mianserina y sertralina.
Broncodilatadores o Antiasmáticos: teofilina, aminofilina.
Antituberculosos: rifampicina.
Antineoplásicos: cisplatino o doxorubicina.
Fármacos dermatológicos: isotretinoína.
Otros: preparados que contengan hierba de San Juan *(Hypericum perforatum*).
La coadministración de felbamato puede disminuir la concentración sérica de carbamazepina asociada con un aumento de la concentración del epóxido de carbamazepina. A su vez, cómo se indica a continuación, Tegretol puede disminuir la concentración sérica de felbamato.

Se ha informado que la isotretinoína altera la biodisponibilidad y/o el aclaramiento plasmático de la carbamazepina y de la carbamazepina-10,11-epóxido, por lo que deberán monitorizarse los niveles plasmáticos de carbamazepina.

Efectos de Tegretol sobre los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente:
Carbamazepina puede disminuir los niveles plasmáticos y disminuir o incluso anular el efecto de ciertos fármacos.

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

Analgésicos y antiinflamatorios: buprenorfina, metadona, paracetamol (la administración a largo plazo de carbamazepina y paracetamol puede estar asociado con hepatotoxicidad), fenazona (antipirina), tramadol.
Antibióticos: doxiciclina, rifabutina.
Antipsicóticos: clozapina, haloperidol y bromperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona.
Antieméticos: aprepitant.
Antiepilépticos: clobazam, lamotrigina, eslicarbazepina, tiagabina, topiramato, clonazepam, etosuximida, primidona, ácido valproico, felbamato, zonisamida, oxcarbazepina. Antes de iniciar el tratamiento con carbamazepina se recomienda ajustar la concentración plasmática de fenitoína a 13 microgramos/ml para evitar una intoxicación por fenitoína con concentraciones subterapéuticas de carbamazepina. También se han descrito casos aislados de aumentos de los niveles plasmáticos de mefenitoína.
Antifúngicos: itraconazol, voriconazol. En pacientes tratados con voriconazol o itraconazol puede recomendarse un tratamiento anticonvulsivantes alternativo.
Antihelmínticos: praziquantel, albendazol.
Antineoplásicos: Imantinib, ciclofosfamida, lapatinib, temsirolimus.
Ansiolíticos: alprazolam, midazolam.
Corticosteroides: prednisolona, dexametasona.
Medicamentos utilizados para la disfunción eréctil: tadalafilo.
Antivirales: inhibidores de la proteasa para el tratamiento de HIV, p.ej. indinavir, ritonavir, saquinavir.
Broncodilatadores y antiasmáticos: teofilina
Anticonceptivos: anticonceptivos hormonales (se considerarán métodos anticonceptivos alternativos)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Antidepresivos: bupropión, citalopram, mianserina, nefazodona, sertralina, trazodona, antidepresivos tricíclicos p.ej. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina.
Anticoagulantes : anticoagulantes orales (p.ej. warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edosaban).
Inmunosupresores: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.
Agentes de la tiroides: levotiroxina.
Fármacos cardiovasculares: bloqueantes de los canales de calcio (grupo dihidropiridina), p.ej. felodipino, digoxina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, ivabradina.
Otros: productos que contienen estrógenos y progestágenos.

Combinaciones que requieren una consideración específica
Se ha notificado que el uso concomitante de carbamazepina e levetiracetam incrementa la toxicidad inducida por la carbamazepina.
Se ha indicado que el empleo concomitante de carbamazepina e isoniazida aumenta la hepatotoxicidad inducida por la isoniazida.
El uso combinado de carbamazepina y litio o metoclopramida, por un lado y de carbamazepina y neurolépticos (haloperidol, tioridazina), por otro, puede dar lugar a un aumento de los efectos adversos neurológicos (con la última combinación incluso con niveles plasmáticos "terapéuticos").
El tratamiento concomitante de Tegretol y algunos diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida) puede originar una hiponatremia sintomática.
La carbamazepina puede antagonizar los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes (p.ej. pancuronio), por lo que puede ser necesario aumentar la dosis de éstos y los pacientes deberán ser estrechamente controlados por si se produce una recuperación del bloqueo neuromuscular más rápida que la esperada.
Al igual que otros fármacos psicoactivos, la carbamazepina puede reducir la tolerancia al alcohol; por ello es recomendable la abstinencia alcohólica, teniendo en cuenta también los medicamentos que contienen alcohol en su composición.

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

Interferencia con pruebas serológicas

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con los medicamentos antiepilépticos en general
Todas las mujeres en edad fértil que estén recibiendo tratamiento con antiepilépticos, y especialmente las mujeres que estén embarazadas o tengan intención de quedarse embarazadas, deberán recibir asesoramiento médico especializado sobre los posibles riesgos para el feto, derivados tanto de las crisis como del tratamiento antiepiléptico.
Debe evitarse la interrupción repentina del tratamiento con un fármaco antiepiléptico, ya que ello puede provocar crisis que podrían tener consecuencias graves para la mujer y para el feto.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Riesgos relacionados con la carbamazepina

Tegretol atraviesa la placenta en humanos. La exposición prenatal a la carbamazepina puede aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y producir otros efectos adversos en el desarrollo. En los seres humanos, la exposición a la carbamazepina durante el embarazo se asocia a una frecuencia de malformaciones importantes entre 2 y 3 veces mayor que la de la población general, en la que la frecuencia es del 2 al 3 %. Se han notificado malformaciones en la descendencia de mujeres que utilizaron carbamazepina durante el embarazo, que incluyen defectos del tubo neural (espina bífida), defectos craneofaciales como labio leporino o fisura palatina, malformaciones cardiovasculares, hipospadias, hipoplasia de los dedos, microcefalia y otras anomalías que afectan a varios sistemas corporales. Datos procedentes de un estudio observacional, basado en un registro poblacional de los países nórdicos, sugieren un aumento del riesgo de nacimiento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG; definido como peso al nacer inferior al percentil 10 para el sexo y la edad gestacional) tras la exposición prenatal a carbamazepina. El riesgo de PEG en la descendencia de mujeres con epilepsia tratadas con carbamazepina fue del 12,8%, en comparación con el 10,9% en la descendencia de mujeres con epilepsia que no recibían un fármaco antiepiléptico. Se recomienda una vigilancia prenatal especializada para detectar estas malformaciones y restricción del crecimiento . Se han notificado trastornos del desarrollo neurológico en niños nacidos de mujeres con epilepsia que utilizaron carbamazepina, sola o en combinación con otros fármacos antiepilépticos, durante el embarazo. Los resultados de los estudios relacionados con el riesgo de trastornos del desarrollo neurológico en niños expuestos a carbamazepina durante el embarazo son contradictorios, por lo que no puede descartarse un riesgo.

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

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

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

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

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Se sabe que la descendencia de madres epilépticas es más propensa a sufrir trastornos del desarrollo, incluyendo malformaciones. Aunque no se tiene evidencias concluyentes a partir de estudios controlados con carbamazepina en monoterapia, se han comunicado trastornos del desarrollo y malformaciones asociadas al uso de Tegretol, inclusive espina bífida y otras anomalías congénitas, p.ej. defectos craneofaciales, malformaciones cardiovasculares, hipospadias y anomalías que afectan distinos sistemas orgánicos. En base a los datos del registro del embarazo de Norte América, la tasa de malformaciones

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

congénitas, diagnosticada a las 12 semanas del nacimiento fue de 3,0% (IC 2.1 95% al 4.2%) de madres expuestas a la monoterapia con carbamazepina durante el primer trimestre y del 1,1% (IC 0,35 95% al 2,5%) de mujeres embarazadas que no tomaron ningún antiepiléptico (riesgo relativo: 2,7, IC 1,1 95% al 7,0).

Teniendo lo anterior en consideración:

- Las mujeres embarazadas que padezcan epilepsia deberán ser tratadas con especial precaución.
- En mujeres en edad fértil, Tegretol se administrará en régimen monoterápico siempre que sea posible, ya que la incidencia de anomalías congénitas en la descendencia de mujeres tratadas con una combinación de antiepilépticos es mayor que en las madres que reciben estos fármacos como monoterapia. El riesgo de malformaciones después de la exposición a la carbamazepina como multiterapia puede variar dependiendo de los medicamentos utilizados, pudiendo ser mayor en las combinaciones que incluyen valproato.
- Se administrarán las dosis mínimas efectivas y se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos. Se podría conseguir un control de los ataques con la menor concentración plasmática del intervalo terapéutico de 4 a 12 microgramos / ml. Existe evidencia de que el riesgo de malformación con carbamazepina puede ser dependiente de la dosis. Con dosis menores a 400 mg por día, la tasa de malformación fue menor que con dosis más altas de carbamazepina.
- Si la mujer se queda embarazada o planea quedarse embarazada o si se ha de iniciar el tratamiento durante el embarazo, se sopesarán cuidadosamente los beneficios esperados frente a los posibles riesgos del tratamiento, especialmente durante los tres primeros meses de gestación.
- Las pacientes deberán ser asesoradas respecto a la posibilidad de un incremento del riesgo de malformaciones, ofreciéndoles la posibilidad de un control prenatal.
- Sin embargo, durante el embarazo, el tratamiento efectivo antiepiléptico no debería interrumpirse dado que la agravamiento de la enfermedad puede ir en detrimento tanto del feto como de la madre.

Control y prevención

Durante el embarazo se produce un déficit de ácido fólico que se ve agravado por el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Este déficit puede contribuir al aumento en la incidencia de defectos de nacimiento de hijos de madres epilépticas tratadas. Por ello se recomienda un tratamiento suplementario de ácido fólico antes y durante el embarazo.

En el neonato

También se recomienda administrar vitamina K_1 tanto a la madre, durante las últimas semanas del embarazo, como al recién nacido, para prevenir trastornos hemorrágicos en éste.

Por otro lado, ha habido algunos casos de crisis epilépticas y/o depresión respiratoria en el neonato asociado con el tratamiento de Tegretol en la madre y el uso concomitante de otros fármacos anticonvulsivantes. Se ha comunicado algunos casos de vómitos, diarrea y/o disminución del apetito del neonato en relación al uso de Tegretol por la madre. Estas reacciones pueden ser el síndrome de abstinencia neonatal.

Mujeres en edad fértil

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Lactancia

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

Fertilidad

Ha habido informes de casos raros de alteración de la fertilidad masculina (espermatogénesis anormal con disminución del recuento de esperma y/o motilidad).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tegretol actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos, así como la propia enfermedad, hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más graves son las que pueden aparecer en sangre, piel y faneras, las hepáticas y en el sistema cardiovascular. Especialmente al inicio del tratamiento con Tegretol, si la dosis es demasiado alta o en pacientes de edad avanzada, se producen ciertos tipos de reacciones adversas muy comunes o comunes, p.ej. efectos adversos sobre el SNC (mareos, cefaleas, ataxia, somnolencia, fatiga, diplopía); trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y reacciones alérgicas cutáneas.
Los efectos adversos dosis-dependientes suelen remitir a los pocos días, espontáneamente o tras una reducción transitoria de la dosis. La aparición de reacciones adversas sobre el SNC puede ser indicativa de una relativa sobredosis o de fluctuaciones significativas en los niveles plasmáticos. En estos casos es recomendable monitorizar los niveles plasmáticos.

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

Las reacciones adversas de ensayos clínicos(Tabla 1) se enumeran de acuerdo al sistema de clasificación de órganos y sistemas de MedDRA según la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10, poco frecuentes ≥1/1 000 a < 1/100, raras ≥1/10 000 a < 1/1 000; muy raras < 1/10 000 y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Muy frecuentes: leucopenia.
Frecuentes: eosinofilia, trombocitopenia.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Raras: leucocitosis, linfadenopatía, deficiencia de folatos.
Muy raras: agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, aplasia eritrocítica, anemia, anemia megaloblástica, reticulocitosis y anemia hemolítica.

Trastornos del sistema inmunológico
Raras: hipersensibilidad retardada multiorgánica con fiebre, erupción cutánea, vasculitis, linfadenopatía, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, pruebas anormales de la función hepática y síndrome de la desaparición del conducto biliar (destrucción y desaparición de los conductos biliares intrahepáticos), todas ellas en diferentes combinaciones.
Asimismo pueden verse afectados otros órganos (p.ej. pulmones, riñones, páncreas, miocardio, colon).
Muy raras: reacción anafiláctica, angioedema, hipogammaglulinemia.

Trastornos endocrinos
Frecuentes: edema, retención de líquidos, aumento de peso, hiponatremia y reducción de la osmolaridad sanguínea debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH), llevando en raros casos a intoxicación acuosa acompañada de letargia, vómitos, cefaleas, estado confusional, trastornos neurológicos.
Muy raras: galactorrea, ginecomastia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: deficiencia de folato, disminución del apetito.

Muy raras: porfiria aguda (porfiria aguda intermitente y porfiria variegata), porfiria no aguda (porfiria cutánea tarda).

Frecuencia no conocida: hiperamonemia.

Trastornos psiquiátricos
Raras: alucinaciones (visuales o auditivas), depresión, , agresividad, agitación, inquietud, estado confusional.
Muy raras: activación de la psicosis.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: ataxia, mareo, somnolencia.
Frecuentes*:*, diplopía, cefalea.
Poco frecuentes: movimientos involuntarios anormales (p.ej. temblor, asterixis, distonía, tics); nistagmo.
Raras: discinesia, trastornos en el movimiento de los ojos y del habla (p.ej. disartria, farfulleo), coreoatetósis, neuropatía periférica, parestesias, paresis.
Muy raras: Síndrome Neuroléptico Maligno, meningitis aséptica con mioclono y eosinofilia periférica, disgeusia.

Trastornos oculares
Frecuentes: trastornos de la acomodación (p.ej. visión borrosa).
Muy raras: opacidades lenticulares, conjuntivitis, presión intraocular elevada.

Trastornos del oído y del laberinto
Muy raras: trastornos del oído, p.ej. tinnitus, hiperacusia, hipoacusia, alteración de la percepción del tono.

Trastornos cardiacos
Raras: trastornos de la conducción cardíaca.

Muy raras: arritmias, bloqueo auriculoventricular con síncope, bradicardia, insuficiencia cardíaca congestiva, agravamiento de la coronariopatía.

Trastornos vasculares

Raras: hipertensión o hipotensión.

Muy raras: colapso circulatorio, embolismo (p.ej. embolismo pulmonar), tromboflebitis.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: hipersensibilidad pulmonar caracterizada p. ej por fiebre, disnea, neumonitis o neumonía.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: vómitos, náuseas.
Frecuentes: boca seca.
Poco frecuentes: diarrea, estreñimiento.
Raras: dolor abdominal.
Muy raras: pancreatitis, glositis, estomatitis.

Trastornos hepatobiliares
Raras: hepatitis colestásica, parenquimatosa (hepatocelular) o de tipo mixto, síndrome de la desaparición del conducto biliar, ictericia.
Muy raras: fallo hepático, hepatitis granulomatosa.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Muy frecuentes: urticaria, que puede ser grave, dermatitis alérgica.
Poco frecuentes: dermatitis exfoliativa.
Raras: lupus eritematoso sistémico, prurito, síndrome de Stevens-Johnson en países asiáticos
Muy raras: síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica (ver sección 4.4), reacción de fotosensibilidad, eritema multiforme y eritema nodoso, alteraciones de pigmentación, púrpura, acné, hiperhidrosis, alopecia, hirsutismo.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
R*aras:* debilidad muscular.
Muy raras: trastornos del metabolismo óseo (disminución del calcio plasmático y del 25-hidroxi-colecalciferol sanguíneo), que puede dar lugar a osteomalacia/ osteoporosis, artralgia, mialgia, espasmos musculares.

Trastornos renales y urinario
Muy raras: nefritis tubulointersticial, insuficiencia renal, deterioro renal (p. ej. albuminuria, hematuria, oliguria y aumento de la urea sanguínea/azotemia), retención urinaria, aumento de la frecuencia urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Muy raras: disfunción sexual/disfunción eréctil, espermatogénesis anormal (con disminución del recuento de esperma y/o motilidad).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: fatiga.

Exploraciones complementarias

Muy frecuentes: aumento de gamma-GT (debido a inducción enzimática hepática), normalmente sin relevancia clínica.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Frecuentes: aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.
Poco frecuentes: aumento de las transaminasas.
Muy raras: presión intraocular elevada, niveles elevados en sangre de colesterol, lipoproteínas y triglicéridos, pruebas anormales de la función tiroidea: disminución de la L-tiroxina (tiroxina libre, tiroxina total, tri-yodotironina) y aumento de la hormona estimulante de tiroides sanguínea, normalmente sin manifestaciones clínicas.

* En algunos países asiáticos se han notificado con frecuencia rara. Ver Sección 4.4.

Reacciones adversas adicionales de informes espontáneos y de los casos descritos en la literatura (frecuencia no conocida)
Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia post-comercialización con Tegretol través de informes de casos espontáneos y de casos descritos en bibliografía. Debido a que estas reacciones se informaron voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia por lo tanto, se desconoce su clasificación. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Infecciones e infestaciones
La reactivación de la infección del virus del herpes 6 humano.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Insuficiencia de la médula ósea.

Trastornos del sistema nervioso
Sedación, deterioro de la memoria.

Trastornos gastrointestinales
Colitis.

Trastornos del sistema inmunológico
Erupción Farmacológica con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS).

Trastornos de piel y del tejido subcutáneo
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), queratosis liquenoide, onicomadesis. Erupción fija medicamentosa, erupción ampollosa fija generalizada medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Fractura.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Exploraciones complementarias

Disminución de la densidad ósea.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Caídas (asociados con el tratamiento con carbamazepina que produce ataxia, mareos, somnolencia, hipotensión, estado confusional, sedación) (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

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

Sistema nervioso central

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

Aparato respiratorio

Depresión respiratoria, edema pulmonar.

Sistema cardiovascular

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

Tracto gastrointestinal

Vómitos, retraso del vaciado gástrico, motilidad intestinal reducida.

Sistema musculoesqueléticos

Se han notificado casos de rabdomiólisis asociados con la toxicidad de carbamazepina.

Función renal

Retención urinaria, oliguria o anuria; retención de líquidos, intoxicación acuosa debida a un efecto de la carbamazepina semejante al de la hormona ADH.

Datos de laboratorio

Hiponatremia, posible acidosis metabólica, posible hiperglucemia, aumento de la creatinafosfoquinasa muscular.

Tratamiento

No existe un antídoto específico.

El tratamiento dependerá del estado clínico del paciente, y se basa fundamentalmente en medidas de soporte, administración de dosis repetidas de carbón activado y mantenimiento de la vía aérea pudiendo requerir el ingreso hospitalario.

Se determinarán los niveles plasmáticos para confirmar la intoxicación por carbamazepina y determinar el grado de sobredosis.

Se realizará una evacuación del contenido gástrico, lavado gástrico y administración de dosis repetidas de carbón activado para evitar una absorción retardada de Tegretol que pudiera ocasionar una recaída del

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

paciente. Si fuera necesario se realizará un tratamiento de apoyo en la UCI con monitorización cardíaca y corrección cuidadosa del desequilibrio electrolítico.
Recomendaciones especiales:
Se ha recomendado la hemoperfusión de carbón. La hemodiálisis es el tratamiento eficaz para el tratamiento por sobredosis con carbamazepina.
Se deberá prever una recaída o agravamiento de la sintomatología al segundo y tercer día después de la sobredosis, debido a una absorción retardada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepiléptico, neurotrópico y psicótropo. Código ATC: N03AF01. derivado benzodiazepínico.
Como antiepiléptico, su espectro de acción comprende: crisis epilépticas parciales (simples y complejas) con y sin generalización secundaria; crisis epilépticas tonicoclónicas generalizadas y combinaciones de estos tipos de crisis epilépticas.
En ensayos clínicos se observó que Tegretol administrado en régimen monoterápico a pacientes epilépticos - en particular niños y adolescentes - ejerció un efecto psicótropo, incluyendo un efecto positivo sobre los síntomas de ansiedad y depresión, así como un descenso de la irritabilidad y la agresividad. Algunos ensayos han indicado efectos equívocos o negativos sobre la capacidad cognitiva y psicomotora, dependiendo también de las dosis utilizadas. En otros estudios se han observado efectos beneficiosos sobre la atención y la capacidad cognitiva/memoria.
Como neurotropo, Tegretol es clínicamente efectivo en una serie de alteraciones neurológicas, p.ej. previene los ataques paroxísticos dolorosos en la neuralgia idiopática y secundaria del trigémino; además, se utiliza en el alivio del dolor neurogénico en diferentes procesos, incluyendo tabes dorsal, parestesias postraumáticas y neuralgia postherpética; en el síndrome de abstinencia al alcohol eleva el umbral convulsivo disminuido y mejora los síntomas de abstinencia (p.ej. hiperexcitabilidad, temblor, dificultad al caminar).
Como psicótropo, Tegretol ha demostrado su eficacia clínica en los trastornos afectivos, es decir, en el tratamiento de la manía aguda así como en la terapia de mantenimiento de trastornos afectivos bipolares (maníaco-depresivos), tanto administrado en monoterapia o en asociación con neurolépticos, antidepresivos o litio, en trastornos esquizoafectivos excitados y en la manía excitada en combinación con otros neurolépticos y en episodios cíclicos rápidos.
El mecanismo de acción de la carbamazepina, la sustancia activa de Tegretol, solo se ha elucidado parcialmente. La carbamazepina estabiliza las membranas neuronales hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales repetitivas y reduce la propagación sináptica de los impulsos nerviosos. La prevención de las descargas repetitivas de los potenciales de acción dependientes del sodio en las neuronas despolarizadas por medio del bloqueo de los canales de sodio uso- y voltaje-dependientes es posiblemente el principal mecanismo de acción de la carbamazepina.

Mientras que la reducción en la liberación de glutamato y la estabilización de las membranas neuronales pueden explicar en gran medida los efectos antiepilépticos, el efecto depresor sobre el recambio de dopamina y noradrenalina podría ser responsable de las propiedades antimaníacas de la carbamazepina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

<u>Absorción</u>

La absorción de la carbamazepina a partir de los comprimidos es relativamente lenta y prácticamente completa.
Tras dosis orales únicas se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de la sustancia inalterada a las 12 horas en promedio. La Cmax de carbamazepina tras una dosis oral única de 400 mg es de aprox. 4.5 microgramos/ml.
La ingestión de alimentos no tiene una influencia significativa sobre la velocidad y la cantidad absorbida, a pesar de las dosis de Tegretol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario consideradas como "rango terapéutico" varían considerablemente de forma interindividual: para la mayoría de los pacientes se han comunicado rangos entre 4 a 12 microgramos/ml correspondientes a 17 a 50 micromoles/l. Las concentraciones del 10,11-epóxido de carbamazepina (metabolito farmacológicamente activo) fueron de aprox. un 30% de los niveles de carbamazepina.
Las concentraciones plasmáticas de carbamazepina en estado estacionario se alcanzan al cabo de 1-2 semanas aproximadamente, dependiendo de la autoinducción propia de la carbamazepina y de la heteroinducción por otros fármacos inductores enzimáticos, así como del estado pretratamiento, dosis y duración del tratamiento.

Distribución

La carbamazepina se fija en un 70-80% a las proteínas séricas. La concentración de sustancia inalterada en el líquido cerebroespinal y en la saliva refleja la porción libre (no unida a proteínas) en plasma (20-30%).
La concentración en leche materna es equivalente al 25-60% de la plasmática.
La carbamazepina atraviesa la barrera placentaria. Suponiendo que la absorción de la carbamazepina sea completa, el volumen aparente de distribución varía entre 0.8 y 1.9 l/kg.

Metabolismo o Biotransformación

Carbamazepina se metaboliza en el hígado donde la vía de epóxido es la más importante dando el derivado 10,11- transdiol y su glucurónido como los metabolitos principales. El citocromo P4503A4 ha sido identificado como la isoforma principal responsable de la formación del 10,11-epóxido de carbamazepina farmacológicamente activo. La hidrolasa epóxido microsomal humano ha sido identificado como el enzima responsable de la formación de 10,11-transdiol derivado de 10,11-epóxido de carbamazepina. El 9-hidroximetil-10-carbamoilacridán es un metabolito minoritario relacionado con esta vía. Tras administrar una dosis oral única de carbamazepina, el 30% aproximadamente aparece en la orina como productos finales de la vía epóxido.
Otras vías importantes para la biotransformación de la carbamazepina dan lugar a diversos compuestos monohidroxilados y al N-glucurónido de la carbamazepina producido por UGT2B7.

Eliminación

La semivida de eliminación de la carbamazepina inalterada tras dosis oral única es en promedio de aprox. 36 horas; tras administración repetida es en promedio solo de 16-24 horas (debido a la autoinducción del sistema hepático de la monooxigenasa), dependiendo de la duración del tratamiento. En comedicación con otros fármacos inductores del enzima hepático (p. ej. fenitoína, fenobarbital), la semivida de eliminación es, en promedio, de 9-10 horas.
La semivida de eliminación del metabolito 10,11-epóxido del plasma es de aprox. 6 horas tras una dosis oral única de epóxido.
La excreción tras una dosis oral única de 400 mg de carbamazepina es de un 72% en orina y un 28% en heces. En orina, aprox. un 2% de la dosis se recupera como sustancia inalterada, un 1% como el metabolito farmacológicamente activo 10,11-epóxido.

Poblaciones especiales:
Población pediátrica
Debido a un aumento en la eliminación de carbamazepina, los niños pueden requerir dosis mayores de carbamazepina (en mg/kg) que los adultos. Los parámetros farmacocinéticos de distribución de Tegretol son similares en niños y adultos. Sin embargo, la correlación entre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina y la dosis de Tegretol en niños no es buena. Carbamazepina se metaboliza a 10,11 epóxido de carbamazepina (metabolito que ha demostrado ser equipotente a carbamazepina como anticonvulsivante en modelos animales) más rápidamente en grupos de edad más jóvenes que en adultos. En niños menores de 15 años, existe una relación inversa entre el ratio de epóxido de carbamazepina/carbamazepina y el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

aumento de edad (en un informe varió de 0,44 en niños menores de 1 año a 0,18 en niños entre 10-15 años de edad.)
Pacientes de edad avanzada (igual o superior a 65 años)
La cinética de la carbamazepina no se modifica en pacientes de edad avanzada en comparación con adultos jóvenes.
Pacientes con alteración de las funciones hepática o renal
No se dispone de información farmacocinética de la carbamazepina en pacientes con alteración de las funciones renal o hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

La evidencia acumulada de estudios con animales indica que la carbamazepina no tiene o tiene poco potencial teratogénico a dosis relevantes en clínica.
La administración oral de carbamazepina durante la organogénesis a ratones, ratas y conejos, provocó un aumento de la mortalidad embrionaria a dosis tóxicas para las madres (más de 200 mg/kg/día, es decir, 10 a 20 veces la dosis usual en humanos). En ratas hubo abortos a dosis de 300 mg/kg/día, equivalente a 2 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Fetos de rata próximos a término mostraron retraso del crecimiento también a dosis tóxicas para las madres. En un estudio en ratones, carbamazepina a dosis de 40 a 240 mg/kg/día por vía oral, causó alteraciones, principalmente dilatación de los ventrículos cerebrales, en el 4,7% de los fetos expuestos, en comparación al 1,3% en los controles.
En un estudio de reproducción en ratas, la descendencia lactante mostró una reducción en el aumento de peso con dosis materna de 192 mg/kg/día.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio.

6.2. Incompatibilidades

Se desconocen.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC y protegido de la humedad.

Tegretol debe mantenerse fuera de la vista y del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Tegretol 200 mg comprimidos - blíster de Al/PVC/PE/PVDC. Envases con 50, 100 y 500 comprimidos.
Tegretol 400 mg comprimidos - blíster de Al/PVC/PE/PVDC. Envases con 100 y 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S. A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tegretol 200 mg comprimidos – Nº Reg. 39.955
Tegretol 400 mg comprimidos – Nº Reg. 56.232

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

Tegretol 200 mg comprimidos

Fecha de la primera autorización: 29/jul/.1964

Fecha de la última renovación: 31/dic/2007

Tegretol 400 mg comprimidos

Fecha de la primera autorización: 08/Ago/1983

Fecha de la última renovación: 31/dic/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

INFORMACIÓN PARA PROFESIONARES SANITARIOS
En caso de que se analice la presencia del alelo HLA-B*1502, se recomienda el método de alta resolución "HLA-B*1502 genotyping". El test se considera positivo si se detecta uno o dos alelos HLA-B*1502 y negativo si no se detectan alelos HLA-B*1502.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios