

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Timonil retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Timonil retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Timonil retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Timonil retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține carbamazepină 150 mg.

Timonil retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține carbamazepină 300 mg.

Timonil retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține carbamazepină 600 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Timonil retard 150 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită, rotunde, plate, de culoare albă, marcate cu litera "T 150" pe o față și cu 2 linii perpendiculare care împart comprimatul în 4, pe cealaltă față; cu diametrul de 9 mm și înălțimea de 2,8 – 3,4 mm. Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

Timonil retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită, rotunde, plate, de culoare albă, marcate cu litera "T" pe o față și cu 2 linii perpendiculare care împart comprimatul în 4, pe cealaltă față; cu diametrul de 11 mm și înălțimea de 3,6 – 4,4 mm. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

Timonil retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită, oblongi, de culoare albă, imprimate cu "T" pe o față și prevăzute cu o linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de 18,8 x 9,2 mm și înălțimea de 6,2 – 7,2 mm.

Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

- Epilepsie
  - convulsii parțiale simple sau complexe (cu sau fără pierderea cunoștinței), cu sau fără generalizare secundară;
  - convulsii generalizate tonico-clonice (crize de tip grand mal);
- Profilaxia tulburărilor bipolare la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu;
- Tratamentul crizelor maniacale;
- Prevenirea convulsiilor în sindromul de sevraj alcoolic (crește pragul convulsivant, reducând riscul convulsiilor). Avertizare: în indicația de prevenție a convulsiilor în sindromul de sevraj alcoolic, Timonil poate fi utilizat numai la pacienții spitalizați.
- Tratamentul nevralgiei de trigemen (idiopatică sau din scleroza multiplă);
- Tratamentul nevralgiei de glosofaringian;
- Tratamentul neuropatiei diabetice dureroase;

Carbamazepina nu este eficace în micul rău epileptic (petit mal) și convulsiile mioclonice. În plus, unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor care poate surveni la pacienții cu absențe atipice.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Ori de câte ori este posibil, înainte de a decide începerea tratamentului, pacienții de origine Thai și chineză Han trebuie testați în vederea depistării HLA-B\* 1502, deoarece prezența acestei alele este un indicator de risc crescut de apariție a sindromului Stevens-Johnson (SSJ) sever asociat utilizării carbamazepinei (Vezi informațiile despre testarea genetică și reacțiile cutanate la pct. 4.4).

În cazul trecerii de la alte formulări orale (Timonil comprimate) la Timonil retard comprimate cu eliberare prelungită, poate fi necesară creșterea dozei în cazul comprimatelor cu eliberare prelungită.

#### Doze

##### *Epilepsie*

În tratamentul epilepsiei, carbamazepina se poate folosi în monoterapie sau asociată cu alte antiepileptice. Când este posibil, Timonil retard trebuie prescris ca monoterapie.

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză inițială mică, care va fi crescută treptat până la obținerea unui efect optim.

Doza terapeutică trebuie stabilită prin determinarea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei (vezi pct. 4.4).

Când carbamazepina este adăugată unui tratament antiepileptic existent, acest lucru trebuie realizat treptat, menținând sau, dacă este necesar, ajustând doza celorlalte antiepileptice (vezi pct. 4.5).

##### *Adulți*

Se recomandă inițierea tratamentului cu 100-200 mg carbamazepină, o dată sau de două ori pe zi. Ulterior, doza se crește treptat, până la obținerea unui răspuns optim, care, în general, se observă la doza de 400 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi. Doza de întreținere eficace este de 800-1200 mg carbamazepină pe zi.

La unii pacienți, doza eficace poate ajunge la 1600 mg carbamazepină sau chiar 2000 mg carbamazepină pe zi.

În general, nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1600 mg carbamazepină, datorită riscului crescut de apariție a reacțiilor adverse în cazul administrării de doze mari.

### *Pacienții vârstnici*

Datorită posibilei interacțiuni cu alte medicamente, dozele de carbamazepină trebuie stabilite cu mare atenție la această grupă de vârstă.

### *Copii*

Copii cu vârsta sub 6 ani: administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu sunt date clinice suficiente privind acest grup de vârstă.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6-10 ani: 400-600 mg carbamazepină pe zi

Copii cu vârsta cuprinsă între 11-15 ani: 600-1000 mg carbamazepină pe zi.

### Tratamentul crizelor maniacale și profilaxia tulburărilor bipolare în cazul pacienților care nu răspund la tratamentul cu litiu

Doza uzuală recomandată este de 400 până la 600 mg carbamazepină pe zi, divizată în 2-3 prize.

În mania acută doza trebuie crescută rapid, în timp ce pentru terapia de întreținere în tulburările bipolare sunt recomandate creșteri reduse ale dozei pentru a se obține o tolerabilitate optimă.

### Prevenirea convulsiilor la pacienții cu sindrom de sevraj alcoolic

Doza medie recomandată este de 200 mg carbamazepină de 3 ori pe zi.

În cazurile severe, doza poate fi crescută în primele zile (de exemplu, la 400 mg de 3 ori pe zi).

La inițierea tratamentului pentru manifestările severe ale sevrajului, Timonil retard trebuie administrat în asociere cu medicamente sedativ-hipnotice (de exemplu, clometiazol, clordiazepoxid).

După ce este depășită etapa acută, se poate continua cu Timonil retard ca monoterapie.

Asocierea carbamazepinei cu sedative sau hipnotice nu este recomandată.

### Nevralgie de trigemen, nevralgia de glosofaringian

Doza inițială recomandată este de 200 până la 400 mg carbamazepină pe zi.

Doza este crescută treptat zilnic, până la remisiunea durerii care, de regulă, se produce la 200 mg carbamazepină de 2 până la 4 ori pe zi.

După remisiunea durerii, doza se reduce treptat până la doza de întreținere minimă eficace.

La pacienții vârstnici se recomandă o doză inițială de 100 mg de 2 ori zi.

### Neuropatie diabetică dureroasă

Doza medie recomandată este de 200 mg carbamazepină administrată de 2-4 ori pe zi.

### Populații speciale

La pacienții cu boli cardiovasculare severe, cu disfuncție hepatică sau renală, precum și la vârstnici, este indicată utilizarea unei doze mai scăzute.

### Mod de administrare

Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi înghițite fie întregi, în timpul mesei sau după masă, cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu, un pahar cu apă), fie lăsate să se dizolve (să formeze o suspensie) în apă. Dacă se optează pentru transformarea comprimatelor în suspensie apoasă, acest lucru trebuie făcut chiar înainte de administrare.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la carbamazepină, la medicamente înrudite structural (de exemplu antidepresive triciclice: amitriptilină, desipramină, imipramină, protriptilină, nortriptilină), sau la oricare dintre excipienți.
- Bloc atrioventricular.
- Antecedente de mielosupresie sau depresie existentă a măduvei osoase.
- Porfirii hepatice sau doar antecedente în acest sens (de exemplu porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanea tarda).

- Tratamentul concomitent cu voriconazol, deoarece se poate cauza pierderea efectului terapeutic al acestui medicament.
- Asocierea de antidepresive inhibitoare ale monoaminoxidazei (IMAO); este necesar un interval de cel puțin 2 săptămâni între întreruperea administrării IMAO și începerea tratamentului cu carbamazepină.
- Copii cu vârsta sub 6 ani.

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În următoarele cazuri, administrarea Timonil retard se poate face numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după ce sunt luate măsuri adecvate de precauție:

- boli hematologice anterioare sau existente, antecedente de reacții hematologice la alte medicamente;
- afectarea metabolismului sodiului;
- tulburări cardiace, hepatice sau renale severe;
- pacienți cu distrofie miotonică, întrucât tulburările de conducere cardiacă sunt mai des întâlnite la acest grup de pacienți;
- tratamentul concomitent cu stiripentol (utilizat la tratarea epilepsiei mioclonice severe la copii [SMEI]), vezi pct. 4.5.

#### Reacții cutanate

La utilizarea carbamazepinei s-au raportat reacții cutanate care pot pune viața în pericol, de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET).

Pacienții trebuie avertizați asupra semnelor și simptomelor și atent monitorizați pentru apariția reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SJS și NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament.

La apariția semnelor sau simptomelor de SJS și NET (de exemplu erupție cutanată progresivă, însoțită adesea de vezicule sau leziuni la nivelul mucoaselor) tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt.

Cele mai bune rezultate în gestionarea SJS și NET sunt date de diagnosticul precoce și întreruperea imediată a oricărui tratament suspectat. Prognosticul este cu atât mai bun cu cât oprirea tratamentului este mai precoce.

Dacă pacientul a dezvoltat SJS sau NET în cursul tratamentului cu carbamazepină, carbamazepina nu trebuie să mai fie administrată niciodată aceluși pacient.

Se estimează că riscul de apariție a reacțiilor cutanate severe și, uneori, letale, incluzând necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SJS), este de 1-6 din 10000 de noi utilizatori în țările cu populație majoritar caucaziană, dar în unele țări asiatice riscul estimat este de aproximativ 10 ori mai mare.

Apar tot mai multe dovezi privind rolul diferitelor alele HLA în ceea ce privește predispoziția pacienților la reacții adverse mediate imun (vezi pct. 4.2).

#### Alela HLA-B\*1502 - La populațiile chineză Han, Thai și alte populații asiatice

S-a demonstrat că în cazul administrării de carbamazepină la persoanele de origine Thai și chineză Han, există o legătură strânsă între prezența HLA-B\*1502 la aceste populații și riscul dezvoltării de reacții cutanate severe, cunoscute sub numele de sindrom Steven-Johnson (SSJ). Prevalența transportorului HLA-B\*1502 este de aproximativ 10% la populațiile chineză Han și Thai. Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, aceste persoane trebuie testate în vederea depistării acestor alele (vezi pct. 4.2). În cazul unui test pozitiv, tratamentul cu carbamazepină nu trebuie început decât dacă nu există altă alternativă terapeutică. Pacienții la care testul pentru HLA-B\*1502 este negativ prezintă risc mic de apariție a SSJ, deși, foarte rar, reacțiile pot totuși surveni.

Există unele date care sugerează prezența unui risc crescut de reacții severe de tipul NET/SJS asociate cu carbamazepina la unele populații asiatice. Datorită prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu, mai mult de 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică pentru prezența HLA-B\*1502 în cazul populațiilor aflate la risc.

Prevalența alelei HLA-B\*1502 este neglijabilă la populațiile de origine europeană, africană și hispanică testate, precum și la japonezi și coreeni (< 1%).

#### Alela HLA-A\*3101 - populații de origine europeană și japoneză

Există unele date care sugerează faptul că HLA-A\*3101 este asociată cu un risc crescut de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină, incluzând SJS, NET, erupții cutanate cu eozinofilie (DRESS) sau pustuloză exantematoasă generalizată, mai puțin acută (AGEP) și erupții maculopapulare (vezi pct. 4.8) la persoane de origine europeană și japoneză.

Frecvența alela HLA-A\*3101 variază în limite largi în funcție de originea etnică a populațiilor. Alela HLA-A\*3101 are o prevalență cuprinsă între 2 și 5% în populațiile de origine europeană și de aproximativ 10% în cele de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A\*3101 poate crește riscul de reacții cutanate induse de carbamazepină (în cele mai multe cazuri, mai puțin severe) de la 5,0% în populația generală până la 26,0% la subiecții de origine europeană, în timp ce absența acesteia poate reduce riscul de la 5,0% până la 3,8%.

Datele care susțin recomandarea pentru efectuarea unui screening pentru HLA-A\*3101 înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sunt insuficiente.

Dacă pacienții de origine europeană sau japoneză sunt cunoscuți ca fiind pozitivi pentru alela HLA-A\*3101, utilizarea carbamazepinei trebuie avută în vedere numai dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile.

#### Reacții cutanate ușoare

Reacții cutanate ușoare, de exemplu, exantem macular sau maculopapular izolat, în general, sunt tranzitorii, nu prezintă risc. În general, dispar în câteva zile sau săptămâni, fie în condițiile continuării tratamentului sau după scăderea dozei. Întrucât poate fi dificilă diferențierea primelor simptome ale unei reacții dermatologice severe de cele ale unor reacții ușoare și temporare, pacientul trebuie menținut sub supraveghere atentă. Tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt imediat în caz de exacerbare a reacțiilor pe măsură ce tratamentul continuă.

#### Ideație suicidară și comportament suicidar

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideație suicidară și comportament suicidar. În urma unei meta-analize a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo în care s-au utilizat medicamente antiepileptice, s-a evidențiat un risc ușor crescut de apariție a ideatei suicidare și comportamentului suicidar. Mecanismul care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca carbamazepina să prezinte un risc crescut de apariție a ideatei suicidare și comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

#### Efecte hematologice

Administrarea carbamazepinei a fost asociată cu agranulocitoză și anemie aplastică; cu toate acestea, în populația generală netratată, riscul global a fost estimat la 4,7 persoane la un milion per an pentru agranulocitoză și de 2 persoane la un milion per an pentru anemia aplastică.

Poate apărea scăderea tranzitorie sau persistentă a numărului trombocitelor sau a leucocitelor. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, aceste efecte se dovedesc a fi tranzitorii și este puțin probabil să indice apariția anemiei aplastice sau a agranulocitozei.

De aceea, înainte de inițierea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma (incluzând numărătoarea trombocitelor și, dacă este posibil, a reticulocitelor și sideremia); determinările se vor repeta periodic după aceea, în prima lună de tratament săptămânal, ulterior, lunar. După primele 6 luni de tratament, se recomandă 2-4 determinări pe an.

Dacă numărul leucocitelor sau numărul trombocitelor este scăzut sau scade în timpul tratamentului, trebuie monitorizată strict formula leucocitară.

Carbamazepina trebuie întreruptă dacă apare orice semn semnificativ al deprimării medulare.

Pacienții vor fi avertizați în legătură cu semnele și simptomele inițiale ale potențialelor tulburări hematologice, precum și cu simptomele reacțiilor dermatologice sau hepatice. Dacă apar reacții adverse precum febră, dureri faringiene, erupții cutanate, ulceratii ale mucoasei bucale, apariția cu ușurință a echimozelor, hemoragie peteșială sau purpură hemoragică cu umflarea ganglionilor limfatici și/sau simptome de tip gripă, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant.

Anumite modificări ale formulei hemoleucocitare (în special leucopenia și trombocitopenia), pot face necesară întreruperea tratamentului cu carbamazepină; acest lucru este valabil întotdeauna atunci când apar, în mod simultan, probleme cum sunt simptomele alergice, pirexia, durerea orofaringiană sau hemoragia cutanată.

Dacă apar următoarele semne și simptome, este necesar să fie consultat un medic sau să fie întrerupt tratamentul cu carbamazepină:

1. Sunt necesare verificări urgente (în decurs de 1 săptămână) în cazul în care apare vreuna din următoarele:
  - pirexie, infecție;
  - exantem;
  - astenie generală;
  - durere orofaringiană, ulceratie la nivel bucal;
  - tendință crescută de apariție a echimozelor;
  - creșterea nivelurilor transaminazelor;
  - scăderea numărului de leucocite sub 3.000/μl sau a numărului de granulocite sub 1.500/μl;
  - scăderea numărului de trombocite sub 125.000/μl;
  - scăderea numărului de reticulocite sub 0,3% = 20.000/μl;
  - creștere a fierului seric peste valoarea de 150 μg/dl.
2. Întreruperea tratamentului cu carbamazepină este necesară în următoarele cazuri:
  - hemoragie peteșială sau purpurică;
  - scăderea numărului de eritrocite sub 4 milioane/μl;
  - scăderea hematocritului sub 32%;
  - scăderea hemoglobinei sub 11 g/dl;
  - scăderea numărului de leucocite sub 2.000/μl, a numărului de granulocite sub 1.000/μl sau a numărului de trombocite sub 80.000/μl sau
  - anomalii simptomatice privind numărul elementelor figurate sanguine.

#### Reacții de hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reacții întârziate de hipersensibilitate multi-organ cu febră, erupții cutanate, vasculită, tumefierea nodulilor limfatici, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatomegalie și splenomegalie, alterarea rezultatelor testelor funcției hepatice și sindromul dispariției ductelor biliare (distrugerea și pierderea ductelor biliare intrahepatice), care pot apărea în diferite combinații. Pot fi afectate și alte organe (de exemplu plămâni, rinichi, pancreas, mușchi cardiac, colon) (vezi pct. 4.8).

#### Alergie încrucișata

La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital sau lamotrigină, administrarea Timonil retard trebuie să se facă numai după o atentă evaluare a riscurilor posibile și a beneficiilor presupuse, întrucât acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și la carbamazepină. Pacienții care manifestă reacții de hipersensibilitate la carbamazepină trebuie informați că aproximativ 25 până la 30% din acest grup de pacienți pot prezenta reacții de hipersensibilitate la oxcarbazepină.

Riscul de reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și fenobarbital sau fenitoină este de aproximativ 75 %.

În general, dacă apar semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate, carbamazepina trebuie întreruptă imediat.

### Convulsii

Carbamazepina nu trebuie utilizată la pacienții cu convulsii mixte care includ absențe tipice sau atipice.

În toate aceste stări carbamazepina poate exacerba convulsiile. În cazul agravării convulsiilor, administrarea carbamazepinei trebuie întreruptă.

La trecerea de la formele orale la supozitoare poate apare o creștere a frecvenței convulsiilor.

### Funcție hepatică

Se recomandă efectuarea de teste pentru evaluarea funcției hepatice înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, apoi săptămânal în prima lună de tratament și, ulterior, lunar. După încheierea a 6 luni de tratament, este adecvată efectuarea a 2-4 controale pe an. Acest lucru este aplicabil în special la pacienții cu antecedente de afectare hepatică și la pacienții vârstnici. Pacientul trebuie instruit să își consulte imediat medicul în cazul în care apar simptome de hepatită, cum sunt oboseala, scăderea apetitului alimentar, greață, colorația galbenă a pielii sau hepatomegalie. Apariția semnelor și simptomelor de disfuncție hepatică sau boală hepatică activă trebuie evaluate imediat, iar tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt în așteptarea rezultatului evaluării. Medicamentul trebuie întrerupt imediat în cazul agravării disfuncției hepatice sau în cazul unei afecțiuni hepatice active.

La pacienții cărora li se administrează carbamazepină, unele teste ale funcției hepatice pot fi anormale, în special gama-glutamyl transferaza (GGT).

### Funcție renală

Se recomandă să fie efectuate inițial și ulterior periodic examenul complet de urină și determinări ale ureei.

### Hiponatremie

Se știe că hiponatremia apare la pacienții care iau carbamazepină. La pacienții cu tulburări renale preexistente asociate cu concentrații serice scăzute ale sodiului, precum și la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad concentrațiile sodiului (de exemplu diuretice, medicamente asociate cu secreția inadecvată de ADH), trebuie determinată concentrația serică a sodiului înainte de tratament. După aceea, concentrațiile serice ale sodiului trebuie determinate inițial după aproximativ două săptămâni și apoi, în primele trei luni de tratament, la intervale lunare sau conform necesităților clinice. Factorii de risc menționați mai sus apar în special la pacienții vârstnici. Dacă este detectată hiponatremia, restricția aportului de lichide este o contramăsură importantă, dacă este indicată din punct de vedere clinic.

### Hipotiroidism

Carbamazepina poate reduce concentrațiile serice ale hormonilor tiroidieni prin inducție enzimatică, făcând astfel necesară o creștere a dozei tratamentului de substituție cu hormon tiroidian la pacienții cu hipotiroidism. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene pentru a ajusta doza tratamentului de substituție cu hormon tiroidian.

### Efecte anticolinergice

Carbamazepina are o slabă activitate anticolinergică. Prin urmare, pacienții cu glaucom și retenție urinară trebuie să fie monitorizați cu atenție în cursul tratamentului (vezi pct. 4.8, Reacții adverse).

### Reacții psihice

Trebuie avută în vedere posibilitatea activării unei psihoze latente și la pacienții vârstnici apariția confuziei sau agitației.

### Reacții endocrine

La pacientele cărora li s-a administrat carbamazepină concomitent cu contraceptive orale, au fost raportate sângerări minore. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de către carbamazepină și pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea metodelor contraceptive alternative, non-hormonale pe durata tratamentului cu carbamazepină.

Datorită efectului inductor enzimatic, carbamazepina poate determina eșecul terapiei cu medicamente conținând estrogen și/sau progesteron (de exemplu eșecul contracepției). Vezi pct. 4.6.

### Fotosensibilitate

Datorită existenței posibilității apariției fotosensibilității, se recomandă ca pacienții să se protejeze de radiațiile solare puternice, pe durata tratamentului cu carbamazepină.

### Sindrom de sevraj alcoolic

În cazul utilizării Timonil retard pentru prevenirea convulsiilor din sindromul de sevraj alcoolic, tratamentul este recomandat numai pacienților spitalizați.

Trebuie cunoscut faptul că reacțiile adverse la carbamazepină care apar în cazul tratamentului simptomelor sindromului de sevraj alcoolic pot fi similare cu simptomele sevrajului sau pot fi confundate cu ele.

### Litiu, neuroleptice

Dacă Timonil retard trebuie administrat, în cazuri excepționale, împreună cu litiu, pentru profilaxia episoadelor maniaco-depresive, în cazul eficienței reduse a litiului în monoterapie, trebuie avut în vedere, pentru a evita interacțiunile nedorite, că nu trebuie depășită o anumită concentrație plasmatică a carbamazepinei (8 micrograme/ml), astfel ca nivelul litiului să fie menținut într-un interval terapeutic scăzut (0,3-0,8 mval/l).

### Monitorizarea concentrațiilor plasmatic

Deși corelația între doză și concentrația plasmatică a carbamazepinei și între concentrația plasmatică și eficacitatea clinică sau tolerabilitate este destul de slabă, monitorizarea concentrațiilor plasmatică poate fi totuși utilă în următoarele cazuri:

- creșterea bruscă și semnificativă a frecvenței crizelor sau verificarea complianței pacientului;
- în timpul sarcinii;
- la copiii sau adolescenți;
- când sunt suspectate tulburări de absorbție;
- când este suspectată toxicitatea în cazul asocierilor medicamentoase (vezi pct. 4.5).

### Reducerea dozelor și întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepina poate precipita crizele. Prin urmare, retragerea tratamentului cu carbamazepină trebuie să se facă treptat, pe o perioadă de 6 luni.

Dacă tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt brusc la un pacient cu epilepsie, trecerea la un alt antiepileptic trebuie făcută sub protecția unui medicament adecvat.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Citocromul P450 3A4 (CYP3A4) este principala enzimă care catalizează formarea metabolitului activ 10,11-epoxid carbamazepină.

Administrarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori ai CYP3A4 poate determina o creștere a concentrației plasmatică de carbamazepină, care ar putea determina reacții adverse.

Administrarea în asociere cu inductori ai CYP3A4 poate crește viteza de metabolizare a carbamazepinei, ceea ce determină o potențială scădere a concentrației plasmatică a carbamazepinei și a efectului terapeutic.

Similar, întreruperea unui inductor enzimatic al CYP3A4 poate reduce viteza de metabolizare a carbamazepinei, determinând o creștere a concentrațiilor plasmatică ale carbamazepinei.

Carbamazepina este un inductor puternic al CYP3A4 și ale altor sisteme enzimatice hepatice de fază I și fază II și din această cauză, poate scădea concentrațiile plasmatică ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A4 administrate în asociere, prin inducerea metabolizării acestora. Efectul inductor al carbamazepinei poate persista timp de aproximativ două săptămâni după oprirea tratamentului.

La om, epoxid hidrolaza microzomală a fost identificată ca fiind enzima responsabilă de formarea metabolitului 10,11- transdiol din 10,11-epoxid carbamazepină. La om, administrarea concomitentă de inhibitori de epoxid hidrolază microzomală poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatică ale 10,11-epoxid carbamazepinei.



### Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei

Deoarece concentrațiile plasmatiche mari ale carbamazepinei pot determina reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență, ataxie, diplopie) tratamentul cu carbamazepină trebuie ajustat corespunzător și/sau monitorizate concentrațiile plasmatiche, când este administrată concomitent cu substanțele enumerate mai jos:

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: dextropropoxifen/propoxifen – combinația cu dextropropoxifen poate conduce la toxicitatea carbamazepinei, ibuprofen;
- Steroizi androgeni: danazol;
- Antibiotice: ciprofloxacină, macrolide (de exemplu eritromicină, troleandomicină, josamicină, claritromicină);
- Antidepresive: desipramină, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, nefazodonă, trazodonă, viloxazină;
- Antiepileptice: stiripentol, vigabatrină;
- Antifungice: azoli (de exemplu itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). În cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative.
- Antihistaminice: loratadină, terfenadină;
- Antipsihotice: loxapină, olanzapină, quetiapină;
- Antituberculoase: izoniazidă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul SIDA (de exemplu ritonavir);
- Inhibitori ai anhidrazei carbonice: acetazolamidă;
- Medicamente care acționează la nivel cardiovascular: diltiazem, verapamil;
- Medicamente care acționează la nivel gastro-intestinal: cimetidină, omeprazol;
- Relaxante musculare: oxbutinină, dantrolenă;
- Inhibitori ai agregării plachetare: ticlopidină;
- Alte interacțiuni: suc de grepfrut, nicotinamidă (numai în doze mari).

### Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a metabolitului activ 10,11-epoxid carbamazepină

Deoarece concentrațiile plasmatiche mari ale 10,11-epoxid carbamazepinei pot determina reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență, ataxie, diplopie) tratamentul cu carbamazepină trebuie ajustat corespunzător și/sau trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche, atunci când este administrat concomitent cu substanțele enumerate mai jos:

- Antipsihotice: loxapină, quetiapină;
- Antiepileptice: primidonă, progabidă, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă.

### Medicamente care pot să scadă concentrația plasmatică a carbamazepinei

Scăderea nivelurilor plasmatiche ale carbamazepinei poate cauza o agravare a bolii, de exemplu recurența crizelor epileptice sau crize apărute în condițiile sclerozei multiple ori senzație de durere la nivelul feței, gurii sau gâtului.

Este posibil ca doza de carbamazepină să fie ajustată atunci când este administrat concomitent cu substanțele enumerate mai jos:

- Antiepileptice: felbamat, metsuximidă, fenobarbital, fensuximidă, fenitoină și fosfenitoină, primidonă, progabidă și deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam sau oxcarbazepină, acid valproic sau valpromidă. Pentru a evita intoxicația cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină.
- Medicamente antimalarice: mefloquina poate antagoniza efectul antiepileptic al carbamazepinei.
- Antineoplazice: cisplatină sau doxorubicină;
- Antituberculoase: rifampicină;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiastmatice: teofilină, aminofilină;
- Medicamente cu administrare cutanată: s-a raportat că isotretinoinul modifică biodisponibilitatea și/sau clearance-ul carbamazepinei și al 10,11-epoxid carbamazepinei; concentrațiile plasmatiche de carbamazepină trebuie monitorizate.

- Alte interacțiuni: preparate vegetale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Administrarea concomitentă de felbamat determină scăderea concentrației plasmatice a carbamazepinei și creșterea concentrației 10, 11-epoxid carbamazepinei; concomitent scade și concentrația plasmatică a felbamatului.

#### Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente administrate concomitent

Carbamazepina poate scădea concentrația plasmatică, diminua sau chiar aboli activitatea anumitor medicamente.

Dozele următoarelor medicamente ar putea necesita ajustări în funcție de situația clinică:

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene: metadonă, buprenorfină, paracetamol (utilizarea pe termen lung a carbamazepinei și paracetamolului (acetaminofen) poate conduce la hepatotoxicitate), fenazonă (antipirină), tramadol, fentanil;
- Antibiotice: doxiciclină;
- Anticoagulante: anticoagulante administrate oral (de exemplu warfarină, fenprocumonă, dicumarol și acenocumarol);
- Antidepresive: bupropionă, citalopram, trazodonă (totuși, pare să crească efectul antidepresiv al trazodonei), mianserină, mirtazapină, sertralină, antidepresive triciclice (de exemplu imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină);
- Antiepileptice: clobazam, clonazepam, etosuximidă, felbamat, lamotrigină, oxcarbazepină, primidonă, tiagabină, topiramidă, acid valproic, zonisamidă. S-au raportat atât creșteri cât și scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii de către carbamazepină, ceea ce poate conduce în cazuri excepționale la stare confuzională sau chiar comă, și au existat rare raportări ale creșterilor concentrațiilor plasmatice ale mefenitoinii. Pentru a evita intoxicarea cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină.
- Antiemetice: aprepitant, ondansetron;
- Antifungice: caspofungin, antifungice derivați de azol, cum ar fi itraconazol, voriconazol. În cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative.
- Antihelmintice: albendazol, praziquantel;
- Antineoplazice: ciclofosfamidă, imatinib, lapatinib, temsirolimus, toremifen;
- Antipsihotice: clozapină, haloperidol și bromperidol, olanzapină, paliperidonă, quetiapină, risperidonă, ziprasidonă, aripiprazol;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul SIDA (de exemplu, indinavir, ritonavir, saquinavir);
- Anxiolitice: alprazolam, midazolam – cu rezultatul că pacienții pot să nu mai răspundă la midazolam);
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiasmaticice: teofilină;
- Contraceptive hormonale: există un risc de eșec al contracepției, trebuie avute în vedere metode contraceptive alternative;
- Medicamente care acționează la nivel cardiovascular: digoxină, blocante ale canalelor de calciu (dihidropiridine, cum sunt felodipină, isradipină, nimodipină), simvastatină, atorvastatină, lovastatină, cerivastatină, ivabradină;
- Steroizi: corticosteroizi (de exemplu prednisolon, dexametazonă), gestrinonă, tibolonă.
- Imunosupresoare: ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus;
- Medicamente tiroidiene: levotiroxină;
- Alte interacțiuni cu medicamente: metilfenidat, flunarizină, medicamente care conțin estrogen și/sau progesteron, quinidină, propranolol, tadalafil, rifabutin.

Administrarea carbamazepinei poate determina accelerarea metabolizării zotepinei.

Carbamazepina poate să scadă concentrația plasmatică a bupropionului și să crească concentrația plasmatică a metabolitului său hidroxibupropion și astfel să determine reducerea eficacității clinice și a siguranței bupropionului.

### Asocieri care trebuie luate în considerare

S-a raportat că utilizarea concomitentă de carbamazepină și levetiracetam crește toxicitatea indusă de carbamazepină.

S-a raportat că utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a izoniazidei determină creșterea hepatotoxicității induse de izoniazidă.

Asocierea carbamazepinei și a litiului poate determina neurotoxicitate crescută, chiar dacă concentrațiile plasmatiche ale litiului sunt în limitele terapeutice.

Administrarea carbamazepinei în asociere cu metoclopramid, litiu sau tranchilizante majore, cum sunt haloperidol, tioridazină pot, de asemenea, determina creșterea reacțiilor adverse neurologice.

La pacienții tratați cu neuroleptice, trebuie avut în vedere efectul de reducere a nivelurilor plasmatiche ale acestor medicamente de către carbamazepină, putând astfel cauza o deteriorare a tabloului clinic.

Poate fi necesară o ajustare a dozei respectivului medicament neuroleptic. Trebuie acordată atenție următoarelor semne neurotoxice: mers nesigur, ataxie, nistagmus orizontal, reflexe musculare intrinseci crescute, fasciculații musculare. Date din literatură demonstrează că administrarea carbamazepinei adițional tratamentului preexistent cu neuroleptice, crește riscul apariției sindromului neuroleptic major sau a sindromului Stevens-Johnson.

Se pare că administrarea carbamazepinei crește eliminarea hormonilor tiroidieni și crește necesarul administrării lor la pacienții cu hipotiroidism. Din acest motiv, la începutul și la sfârșitul tratamentului cu carbamazepină, la pacienții care primesc tratament de substituție, parametrii tiroidieni trebuie monitorizați. Dacă este necesar, doza preparatelor hormonale tiroidiene trebuie ajustată. În unele cazuri, administrarea tratamentului cu carbamazepină concomitent cu anticonvulsivante (de ex. fenobarbital), poate afecta funcția tiroidei.

Administrarea concomitentă de antidepresive de tipul inhibitorilor de readministrare ai serotoninei (de exemplu fluoxetină) poate determina sindrom serotoninergic toxic.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de carbamazepină și nefazodonă (antidepresiv), deoarece carbamazepina poate determina o reducere marcantă a concentrației plasmatiche a nefazodonei, ce progresează spre pierderea acțiunii terapeutice. În plus, în cursul administrării concomitente a nefazodonei și carbamazepinei, nivelul plasmatic al carbamazepinei va fi crescut iar cel al metabolitului său activ, carbamazepină-10,11-epoxid, va fi redus.

Deoarece carbamazepina este înrudită structural cu antidepresivele triciclice, administrarea acesteia în asociere cu inhibitorii de monoaminoxidază (MAO) este contraindicată; se recomandă ca la inițierea tratamentului cu carbamazepină, administrarea de inhibitori de monoaminoxidază (MAO) să fie întreruptă de minimum 2 săptămâni, dacă starea clinică permite acest lucru (vezi pct. 4.3).

Asocierea carbamazepinei cu unele diuretice (hidroclorotiazidă, furosemidă) poate determina hiponatremie simptomatică.

Carbamazepina poate antagoniza efectele curarizantelor antidepolarizante (de exemplu pancuroniu); ar putea fi necesară o creștere a dozei acestora, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție având în vedere posibilitatea recuperării mai rapide din blocul neuromuscular.

În cazul în care carbamazepina și acetatul de eslicarbazepină se administrează concomitent, au fost raportate mai frecvent diplopie, coordonare anormală și amețeli decât în timpul asocierii acetatului de eslicarbazepină cu alte anticonvulsive. Administrarea concomitentă cu carbamazepină poate crește toxicitatea acetatului de eslicarbazepină.

Administrarea concomitentă a carbamazepinei și oxcarbazepinei a scăzut concentrația plasmatică a carbamazepinei cu 0–22%, în timp ce concentrația plasmatică a epoxid carbamazepinei a crescut cu 30%.

Administrarea concomitentă a carbamazepinei și agenților antiaritmici, antidepresivelor ciclice sau eritromicinei crește riscul apariției tulburărilor de conducere.

Carbamazepina, similar altor medicamente psihoactive, poate reduce toleranța la alcoolul etilic; prin urmare se recomandă pacienților să nu consume alcool etilic în timpul tratamentului.

#### Influențarea testelor serologice

Datorită influențării analizei HPLC, carbamazepina poate conduce la obținerea unor rezultate fals pozitive pentru concentrațiile perfenazinei. Carbamazepina și metabolitul său 10, 11-epoxidic pot conduce la obținerea unor rezultate fals pozitive pentru concentrațiile antidepressivelor triciclice, în cadrul testelor imunologice prin fluorescență de polarizare.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Contracepția la femeile cu potențial fertil

Carbamazepina deteriorează efectul contraceptivelor orale care conțin derivate de estrogen și/sau progesteron. Prin urmare, în cursul tratamentului cu carbamazepină trebuie utilizată o metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură.

##### Sarcina

La animale (șoarece, șobolan, iepure) administrarea orală a carbamazepinei în timpul organogenezei a determinat o creștere a mortalității embrionului, la doze zilnice toxice pentru animalul gestant (peste 200 mg/kg și zi, adică de 10 până la 20 ori mai mult decât doza obișnuită la om).

La șobolan, la o doză de 300 mg/kg și zi s-a observat avort. În cazul administrării de doze toxice la femela gestantă, fătul de șobolan la termen prezenta o întârziere a creșterii.

Nu s-a evidențiat potențial teratogen la cele 3 specii testate, dar în cursul unui studiu efectuat la șoarece, administrarea orală a carbamazepinei (40 până la 240 mg/kg și zi) a determinat anomalii (în principal o dilatare a ventriculilor cerebrali) la 4,7% dintre feții expuși comparativ cu 1,3% în lotul martor.

Se știe că nou-născuții mamelor cu epilepsie sunt predispuși la tulburări de dezvoltare, incluzând malformații.

A fost raportată posibilitatea creșterii acestui risc de către carbamazepină, similar majorității antiepilepticilor, deși lipsesc dovezi concludente obținute din studii controlate cu carbamazepină în monoterapie.

Totuși, au fost raportate cazuri de tulburări în dezvoltare și malformații, inclusiv spina bifida; de asemenea, au fost raportate în asociere cu carbamazepina și alte anomalii congenitale, de exemplu defecte craniofaciale, malformații cardiovasculare, hipoplazia unghiilor de la degetele mâinilor, hipospadias și anomalii care implică diverse sisteme ale organismului (cunoscute și ca sindrom anticonvulsivant fetal). Studiile epidemiologice au indicat o creștere de până la 1% a riscului de apariție a spina bifida, adică de aproximativ 10 ori mai mare decât nivelul normal.

Luând aceste date în considerare, se fac următoarele recomandări:

- Femeile gravide cu epilepsie trebuie strict monitorizate;
- Dacă în timpul tratamentului cu carbamazepină apare sarcina sau dacă se are în vedere începerea tratamentului cu carbamazepină în timpul sarcinii, trebuie evaluat atent raportul beneficiu matern/risc potențial la făt, în special în primele 3 luni de sarcină;
- La femeile aflate la vârsta fertilă, carbamazepina trebuie prescrisă, când este posibil, în monoterapie, deoarece incidența anomaliilor congenitale la nou-născuții mamelor tratate cu o asociere de antiepileptice este mai mare decât în cazul celor tratate cu un singur antiepileptic. Riscul de malformații după expunerea la carbamazepină în cadrul unei politerapii variază în funcție de medicațiile individuale utilizate și poate fi mai înalt în special în cazul politerapiei cu valproat.
- În timpul primelor trei luni de sarcină, în care fătul este deosebit de sensibil la apariția malformațiilor, și în special între ziua a 20-a și ziua a 40-a după concepție, trebuie administrate dozele minime eficiente deoarece malformațiile sunt, probabil, cauzate de concentrațiile plasmatiche înalte. Se recomandă supravegherea nivelurilor plasmatiche. Nivelul trebuie să se

încadreze în partea de jos a intervalului terapeutic (3–7 mg/l). La o doză <400 mg de carbamazepină pe zi, ratele de apariție a malformațiilor sunt mai mici decât în cazul dozelor înalte.

- Pacientele trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor și trebuie să li se dea posibilitatea unui screening prenatal;
- În timpul sarcinii, nu trebuie întrerupt un tratament antiepileptic eficace, deoarece agravarea bolii este atât în detrimentul mamei cât și al fătului.

#### *Monitorizare și profilaxie*

Se cunoaște că, în timpul sarcinii, apare deficit de acid folic. S-a raportat că antiepilepticele agravează deficitul de acid folic. Este posibil ca, la nou-născuții ale căror mame au urmat tratament cu antiepileptice, acest deficit să contribuie la creșterea incidenței malformațiilor observate la naștere.

Prin urmare, înainte și în timpul sarcinii se recomandă o suplimentare a acidului folic.

De asemenea, se recomandă administrarea vitaminei K<sub>1</sub>, atât în ultimele săptămâni de sarcină cât și la nou născut, pentru a evita apariția hemoragiei.

La nou născut, au fost raportate câteva cazuri de convulsii și/sau deprimare respiratorie, asociate cu administrarea la mamă a carbamazepinei concomitent cu alte anticonvulsivante.

S-au raportat câteva cazuri de vărsături, diaree și/sau scădere a apetitului alimentar la nou născut, asociate cu utilizarea carbamazepinei de către mamă. Aceste reacții pot reprezenta un sindrom de abținere la nou născut.

#### Alăptarea

Carbamazepina și metabolitul său activ se excretă în lapte (aproximativ 25 până la 60% din concentrația plasmatică).

Trebuie evaluate avantajele unei alăptări la sân comparativ cu probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse la sugar.

În timpul tratamentului cu carbamazepină alăptarea este posibilă, cu condiția de a se supraveghea apariția unor eventuale reacții adverse la sugar (de exemplu: scăderea câștigului în greutate, somnolență excesivă, reacții cutanate alergice). Dacă apar reacții adverse, alăptarea trebuie întreruptă. Au fost raportate câteva cazuri de hepatită colestatică la nou-născuți expuși la carbamazepină prenatal sau cu ocazia alăptării. Prin urmare, copiii alăptați ale căror mame sunt tratate cu carbamazepină trebuie să fie monitorizate cu atenție pentru a detecta eventuale reacții adverse hepatobiliare.

#### Fertilitatea

Foarte rar s-au raportat cazuri de disfuncție sexuală, de exemplu disfuncție erectilă sau scăderea libidoului, afectare a fertilității masculine și/sau spermatogenezei.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Capacitatea de reacție a pacientului poate fi afectată de reacțiile adverse care implică sistemul nervos central, cum sunt amețea, somnolență, oboseala, ataxia, diplopia, tulburările de acomodare și vederea încețoșată, cauzate de carbamazepină, în special la începutul tratamentului sau cu ocazia ajustării dozei, chiar și atunci când utilizarea medicamentului se face conform indicațiilor și independent de patologia subiacentă. De aceea, pacienții trebuie să manifeste precauție în ceea ce privește conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau lucrul în situații în care nu există o susținere stabilă. Acest lucru este valabil în special atunci când se consumă și alcool.

### **4.8 Reacții adverse**

Anumite tipuri de reacții adverse apar foarte frecvent sau frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu carbamazepină sau dacă se administrează doze inițiale prea mari.

La vârstnici apar, mai ales, reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie).

Reacțiile adverse legate de doza administrată se ameliorează, de obicei, în câteva zile, fie în mod spontan, fie după reducerea tranzitorie a dozei.

Reacțiile adverse la nivelul SNC pot indica un supradozaj sau o fluctuație semnificativă a concentrațiilor plasmatiche. În aceste cazuri se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatiche.

Reacțiile adverse sunt ordonate în funcție de frecvență, cele mai frecvente primele, utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ )

frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ )

mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ )

rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ )

foarte rare ( $< 1/10000$ )

cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Infecții și infestări

Cu frecvență necunoscută: reactivarea infecției cu virus herpetic 6 uman.

#### Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie.

Frecvente: eozinofilie, trombocitopenie.

Rare: leucocitoză, limfadenopatie, deficit de acid folic.

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică, anemie, anemie megaloblastică, pancitopenie, aplazie eritrocitară pură, porfirie acută intermitentă, porfirie mixtă hepatică, porfirie cutanată tardivă, reticulocitoză, splenomegalie și anemie hemolitică.

Cu frecvență necunoscută: depresia măduvei osoase.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: tulburări de hipersensibilitate multisistemică însoțite de febră, erupție cutanată, vasculite, limfadenopatie, tulburări asemănătoare limfomului, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie și modificări ale testelor funcției hepatice, sindromul ductului biliar dispărut (distrugerea și dispariția căilor biliare intrahepatice).

De asemenea, pot fi afectate și alte organe (de exemplu plămâni, rinichi, pancreas, miocard, colon).

Foarte rare: meningită aseptică, cu mioclonie și eozinofilie periferică; reacții anafilactice, angioedem.

Cu frecvență necunoscută: reacții alergice încrucișate cu alte medicamente antiepileptice.

#### Tulburări endocrine

Frecvente: edeme, retenție hidrică, creștere în greutate, hiponatremie și reducerea osmolarității plasmiei datorită unui efect de tip hormon antidiuretic, care a determinat în cazuri rare intoxicație cu apă însoțită de letargie, vărsături, cefalee, confuzie mintală, tulburări neurologice.

Foarte rare: creșterea prolactinei cu sau fără manifestări clinice, cum sunt galactoree, ginecomastie, modificări ale testelor funcției tiroidiene - scăderea L-tiroxinei (FT4, T4, T3) și creșterea TSH, de obicei fără manifestări clinice, tulburări ale metabolismului osos (scăderea calciului plasmatic și a 25-OH-colecalciferolului) determinând osteomalacie/osteoporoză (a se vedea de asemenea "Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv"), creșterea concentrațiilor plasmatiche ale colesterolului, incluzând HDL colesterolul și trigliceridele, creșterea cortizolului liber.

Cu frecvență necunoscută: valori serice scăzute de vitamină B12 și valori serice crescute ale homocisteinei.

#### Tulburări psihice

Rare: halucinații (vizuale sau acustice), depresie, manie, pierderea apetitului alimentar, agitație, neliniște, comportament agresiv, confuzie, sedare, vertij.

Foarte rare: activarea psihozelor, schimbări de dispoziție cum ar fi fobie, deteriorarea proceselor de gândire, apatie.

#### Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate.

Frecvente: cefalee, diplopie, tulburări de acomodare (de exemplu, încețoșarea vederii).

Mai puțin frecvente: mișcări involuntare anormale (de exemplu, tremor, asterixis, distonie, ticuri) nistagmus.

Rare: diskinezie orofacială, tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (de exemplu, disartrie, vorbire neclară), tulburări coreoatetozice (mișcări involuntare în aria orofacială, cum ar fi grimase, mișcări contorsionate), polineuropatie, neuropatie periferică, parestezie, nevrită periferică și paralizie.

Foarte rare: tulburări ale gustului, sindrom neuroleptic malign.

Cu frecvență necunoscută: tulburări de memorie. Carbamazepina poate determina agravarea simptomelor de scleroză multiplă. Similar administrării altor antiepileptice, în timpul tratamentului cu carbamazepină poate crește frecvența convulsiilor; în special absențele pot fi reactivate sau pot apărea pentru prima dată, mai ales la inițierea terapiei sau la creșterea dozei.

#### Tulburări oculare

Foarte rare: opacifieri ale cristalinului, conjunctivită, presiune intraoculară crescută.

Cu frecvență necunoscută: În tratamentul de lungă durată cu carbamazepină, la doi pacienți, a fost observată toxicitate retiniană. Toxicitatea retiniană a fost reversibilă după întreruperea tratamentului cu carbamazepină.

#### Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tulburări ale auzului, de exemplu tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări în percepția sunetelor.

#### Tulburări cardiace

Rare: tulburări de conducere; hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială.

Foarte rare: bradicardie, aritmie, bloc atrioventricular cu sincopă, colaps circulator, insuficiență cardiacă congestivă, agravarea unor coronaropatii, tromboflebită, tromboembolie (de exemplu embolie pulmonară).

#### Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: vasculită.

#### Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: hipersensibilitate pulmonară, manifestată prin febră, dispnee, pneumonită sau pneumonie (alveolită). În datele din literatură a fost descrisă fibroză pulmonară.

#### Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături.

Frecvente: xerostomie, pierderea apetitului.

Mai puțin frecvente: diaree, constipație.

Rare: dureri abdominale.

Foarte rare: glosite, gingivite, stomatite, pancreatite.

Cu frecvență necunoscută: colită.

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: creșterea gama-GT (datorită efectului inductor enzimatic hepatic), de obicei fără importanță clinică.

Frecvente: creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline.

Mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

Rare: hepatită colestatică de tip parenchimatous (hepatocelulară) sau mixt, icter, sindromul de dispariție a ductului biliar, hepatită acută cu potențial letal, în special în primele luni de tratament.

Foarte rare: boală hepatică granulomatoasă, insuficiență hepatică.

#### Afectiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Apar tot mai multe dovezi privind asocierea dintre markerii genetici și apariția reacțiilor adverse cutanate cum sunt SJS, NET, DRESS, AGEP și erupție cutanată maculopapulară. La pacienții de origine japoneză și europeană, s-a raportat că aceste reacții sunt asociate cu utilizarea carbamazepinei și prezența alelei HLA-A\*3101. S-a constatat că un alt marker, HLA-B\*1502, este puternic asociat cu

SJS și NET la persoanele de origine chineză Han, Thai și alte câteva origini asiatice (pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2. și 4.4).

Foarte frecvente: dermatită alergică, cu sau fără febră, urticarie care poate fi severă.

Mai puțin frecvente: dermatită exfoliativă și eritrodermie.

Rare: sindrom eritematos asemănător lupusului eritematos, prurit.

Foarte rare: S-au raportat, de asemenea, reacții adverse cutanate severe (RACS) de tip sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi pct.4.4). Fotosensibilitate, eritem polimorf și nodular, modificări ale pigmentației cutanate, purpură, acnee, hiperhidroză, alopecie; s-au raportat cazuri de hirsutism, dar nu s-a stabilit o relație de cauzalitate.

Cu frecvență necunoscută: erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS), pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG), keratoză lichenoidă, onicomadesis, vitiligo.

#### Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: slăbiciune musculară.

Foarte rare: artralgie, durere musculară, spasme musculare.

Cu frecvență necunoscută: fracturi.

Au fost raportate cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienți la care s-a administrat tratament pe termen lung cu Timonil retard. Mecanismul prin care Timonil retard afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

#### Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: nefrite tubulointerstițiale, insuficiență renală, disfuncție renală (de exemplu, albuminurie, hematurie, disurie, oligurie și creșterea uremiei/azotemiei), micțiuni frecvente, retenție urinară.

#### Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: tulburări sexuale/disfuncție erectilă, scăderea libidoului, diminuarea fertilității masculine și/sau spermatogeneză anormală (cu scăderea numărului de spermatozoizi și/sau a motilității).

#### Investigații diagnostice

Foarte rare: hipogamaglobulinemie.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

În caz de intoxicație, trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea otrăvirii multiple, prin ingerarea mai multor medicamente, cu intenție suicidală.

Intoxicația cu carbamazepină apare, în general, în cazuri de administrare a unor doze foarte înalte (4 - 20 g), în care nivelul plasmatic este întotdeauna mai mare de 20 µg/ml. Au existat cazuri de supraviețuire după ingestie, accidentală sau cu scop suicidal, soldată cu concentrații plasmatice de 38 µg/ml.

Literatura de specialitate conține raportări de cazuri de intoxicație (după administrarea carbamazepinei cu intenție suicidală sau în mod accidental), dintre care unele au avut deznodământ fatal.

#### Semne și simptome

Simptomele descrise la pct. 4.8 pot fi intensificate de supradozajul cu carbamazepină.



Semnele și simptomele supradozajului implică de obicei SNC, sistemul cardiovascular și sistemul respirator.

#### Sistemul nervos central

- deprimarea SNC, dezorientare, stare de confuzie, somnolență, amețală, agitație, neliniște, halucinații, stupoare, comă, vedere încețoșată, vorbire neclară, disartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii, opistotonus, tulburări psihomotorii, tremor, mioclonie, hipotermie, midriază, vertij, electroencefalogramă anormală.

#### Sistemul respirator

- deprimare respiratorie, stop respirator, edem pulmonar, cianoză.

#### Sistemul cardiovascular

- tahicardie, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, modificări pe EKG (aritmii, tulburări de conducere cu lărgirea complexului QRS), bloc AV, sincopă asociată cu stop cardiac, bufeuri.

#### Tractul gastro-intestinal

- greață, vărsături, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale.

#### Funcția renală

- retenție urinară, oligurie sau anurie; retenție de lichid, intoxicație cu apă datorată efectului de tip anti-diuretic al carbamazepinei.

#### Teste de laborator

- hiponatremie, posibil acidoză metabolică, posibil hiperglicemie, creșteri ale creatinin fosfokinazei musculare, leucocitoză, leucopenie, neutropenie, glicozurie, acetonurie.

Au existat câteva cazuri în care rabdomioliza a fost raportată în asociere cu toxicitatea carbamazepinei.

#### Tratament

Nu există antidot specific.

Tratamentul trebuie început în funcție de starea clinică a pacientului: internare în spital, determinări ale concentrației plasmatice pentru a confirma intoxicația cu carbamazepină și pentru a determina mărimea supradozajului, golirea stomacului, spălătură gastrică și administrarea de cărbune activat sau laxativ; întârzierea golirii stomacului poate determina întârzierea absorbției, ceea ce duce la o recădere în timpul tratării intoxicației.

Se recomandă îngrijiri medicale într-o unitate de terapie intensivă, cu monitorizare cardiacă și corectarea atentă a dezechilibrului electrolitic.

#### Recomandări speciale

Convulsii: administrați anticonvulsivante adecvate. Utilizarea barbituricelor nu este recomandată în literatura de specialitate din cauza riscului de inducție a depresiei respiratorii, în special la copii.

Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune. Hemodializa este o opțiune eficientă pentru tratarea supradozajului cu carbamazepină.

Trebuie anticipată recăderea și agravarea simptomatologiei în ziua a doua și a treia după supradozaj, datorată întârzierii absorbției.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF01.

Ca medicament antiepileptic spectrul său de activitate cuprinde: crizele parțiale (simple și complexe), cu sau fără generalizare secundară, crizele tonico-clonice generalizate, precum și formele mixte ale acestor tipuri de crize.

În cadrul studiilor clinice, în special la copii și adolescenți cu epilepsie, care beneficiază de tratament cu carbamazepină în monoterapie, s-a constatat o acțiune psihotropă a medicamentului, incluzând atât un efect pozitiv asupra anxietății și depresiei precum și o diminuare a iritabilității și agresivității. În ceea ce privește performanțele cognitive și psihomotorii, în unele studii s-au raportat efecte ambigue sau negative, în funcție și de doza folosită. În alte studii s-a observat un efect favorabil asupra atenției, performanțelor cognitive/memoriei.

Ca medicament neurotrop carbamazepina este eficace în unele tulburări neurologice, de exemplu în prevenirea acceselor dureroase paroxistice în nevralgia idiopatică și secundară de trigemen; în plus este utilizat pentru ameliorarea durerii neurogene în diferite afecțiuni incluzând tabes dorsal, parestezii posttraumatice și nevralgie postherpetică; în sindromul de servaj alcoolic, crește pragul eliptogen scăzut și atenuează simptomele sindromului de sevraj (de exemplu hiperexcitabilitatea, tremorul și mersul ezitant).

Ca psihotrop, carbamazepina este eficace în tulburările afective, de exemplu în tratamentul maniei acute cât și în tratamentul de întreținere al tulburărilor afective bipolare (maniaco-depresive) când este administrat în monoterapie sau în asociere cu neuroleptice, antidepresive sau litiu, în tulburările schizo-afective și episoade de manie în asociere cu alte antiepileptice, în episoadele ciclice rapide.

Mecanismul de acțiune al carbamazepinei, nu a fost elucidat decât parțial.

Carbamazepina stabilizează membranele nervoase hiperexcitabile, inhibă descărcările neuronale repetitive și scade propagarea impulsurilor excitatoare la nivelul sinapselor. Este probabil ca reducerea descărcărilor repetitive sodiu-dependente la nivelul neuronilor depolarizați prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente să fie principalul mecanism de acțiune al său. În timp ce scăderea eliberării de glutamat și stabilizarea membranelor neuronale pot reprezenta în principal o explicație a efectelor antiepileptice ale carbamazepinei, efectul de încetinire a procesului de refacere a dopaminei și a noradrenalinei ar putea fi responsabil de proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Absorbția carbamazepinei din comprimatele cu eliberare prelungită este aproape completă, dar relativ lentă.

În cazul comprimatelor cu eliberare prelungită, media concentrațiilor plasmatice maxime ale carbamazepinei nemetabolizate este atinsă în 12 ore după o doză orală unică.

În ceea ce privește cantitatea de substanță absorbită, nu se constată nici o diferență semnificativă din punct de vedere clinic între diversele forme de administrare orală.

După o doză orală unică de 400 mg carbamazepină media concentrațiilor plasmatice maxime ale carbamazepinei este de aproximativ 4,5 micrograme/ml.

În cazul comprimatelor cu eliberare prelungită, după doze unice și repetate, concentrațiile plasmatice maxime ale carbamazepinei sunt cu aproximativ 25% mai mici comparativ cu cele obținute atunci când se administrează comprimate non retard. Concentrațiile maxime sunt atinse în 24 de ore.

Comprimatele cu eliberare prelungită prezintă un index de fluctuație scăzut semnificativ, dar nu o scădere semnificativă a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru.

Fluctuația concentrațiilor plasmatice în cazul unei administrări de 2 ori pe zi este mică.

Biodisponibilitatea comprimatelor cu eliberare prelungită este mai mică cu aproximativ 15% decât cea a altor forme farmaceutice orale.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei este atinsă în aproximativ 1 până la 2 săptămâni, în funcție de pacient și de autoinducția enzimatică a carbamazepinei sau de influența altor

medicamente inductoare enzimatic, dar și de starea dinaintea tratamentului, de doză și durata medicației.

Concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei la starea de echilibru considerate a fi „intervalul terapeutic” variază foarte mult interindividual: pentru majoritatea pacienților s-a raportat un interval între 4 și 12 micrograme/ml, care corespunde la 17 până la 50 micromoli/l.

Concentrațiile 10,11-epoxid carbamazepinei (metabolitul farmacologic activ): aproximativ 30% din concentrația carbamazepinei.

Ingestia de alimente nu influențează semnificativ viteza și durata absorbției, indiferent de forma farmaceutică a carbamazepinei.

### Distribuție

Admițând că absorbția carbamazepinei este completă, volumul aparent de distribuție este cuprins între 0,8 și 1,91/kg.

Carbamazepina traversează bariera feto-placentară.

Carbamazepina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 70-80%.

Concentrația de substanță nemetabolizată în lichidul cefalorahidian și în salivă reflectă procentul plasmatic nelegat de proteine (20-30%).

Concentrațiile în lapte sunt echivalente cu 25 până la 60% din concentrația plasmatică corespunzătoare.

### Metabolizare

Carbamazepina este metabolizată în ficat, unde calea de metabolizare a epoxidului este cea mai importantă, rezultând metabolitul 10,11-transdiol și derivatul său glucuronidat, ca metaboliți principali.

S-a identificat că citocromul P450 3A4 este principala enzimă izoformă responsabilă de obținerea metabolitului farmacologic activ 10,11-epoxid carbamazepină din carbamazepină.

Un metabolit minor asociat acestei căi de metabolizare este 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan.

După administrarea orală a unei doze unice de carbamazepină, aproximativ 30% se elimină urinar ca și metaboliți finali ai căii epoxid.

Alte căi importante de metabolizare a carbamazepinei conduc la formarea de diferiți compuși monohidroxilați, precum și la N-glucuronida carbamazepinei, produsă de UGT2B7.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbamazepinei nemetabolizate este de aproximativ 36 ore după o doză orală unică, în timp ce după administrarea repetată este de numai 16 până la 24 ore (autoinducția sistemului enzimatic al monooxigenazei hepatice), în funcție de durata tratamentului.

La pacienții care au beneficiat de un tratament concomitent cu alte medicamente inductoare enzimatic (de exemplu fenitoină, fenobarbital) timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 9 până la 10 ore.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a metabolitului epoxi-10,11 este de aproximativ 6 ore, după o doză orală unică de carbamazepină.

După administrarea pe care orală a unei doze unice de 400 mg carbamazepină, 72% se excretă în urină și 28% în fecale. Un procent de aproximativ 2% se regăsește în urină sub formă nemetabolizată și aproximativ 1% sub formă de epoxi-10,11, activ din punct de vedere farmacologic.

### Grupe speciale de pacienți

#### Copii și adolescenți

Datorită eliminării crescute de carbamazepină, copiii pot necesita doze mai mari (în mg/kg) decât adulții.

#### Vârstnici

Nu există dovezi de modificare a farmacocineticii carbamazepinei la pacienții vârstnici comparativ cu pacienții mai tineri.

#### Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Nu există date disponibile privind farmacocinetica carbamazepinei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze unice și repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Totuși, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude existența unui efect teratogenic al carbamazepinei.

#### Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate cu carbamazepină, efectuat la șobolani pe o perioadă de 2 ani, a relevat incidente crescute ale tumorilor hepatocelulare la femele și tumori testiculare benigne la masculi. Totuși, nu există indicații că aceste observații sunt importante pentru uzul terapeutic la om.

#### Genotoxicitate

Diversele studii standard de mutagenitate, desfășurate la bacterii și la mamifere, nu au relevat niciun indiciu de genotoxicitate pentru carbamazepină.

#### Toxicitate pentru funcția de reproducere

Dovezile cumulative din diversele studii la animale, efectuate la șoareci, șobolani și iepuri, au demonstrat că administrarea carbamazepinei în doze de 10 până la 20 de ori mai mari decât doza recomandată la om, în perioada de organogeneză, au crescut letalitatea embrionilor și au accentuat retardul de creștere. La șoareci, a fost observată afectarea embrionilor (în special la nivelul ventriculelor cerebrale).

În studiile de reproducere desfășurate la șobolani, puii alăptați au prezentat o creștere redusă în greutate în cazul unei doze materne de 192 mg/kg/zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Celuloză microcristalină  
Amidonoglicolat de sodiu  
Copolimer acid metacrilic - acrilatului de etil  
Copolimer metacrilat de amoniu  
Talc  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu  
Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 10 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
D-22335 Hamburg  
Germany

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12176/2019/01-02  
12177/2019/01-02  
12178/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației – Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.