

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat conține 200 mg carbamazepină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Comprimate neacoperite, sub formă de discuri plate de culoare alba sau aproape alba, cu diametrul 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg este indicat în:

- tratamentul epilepsiei:

convulsii parțiale simple (convulsii focale), convulsii parțiale complexe (convulsii psihomotorii) cu sau fără generalizare secundară;

convulsii generalizate tonico-clonice (epilepsie grand mal);

Carbamazepina nu este eficace în crizele akinetice (petit mal) și convulsiile mioclonice. Mai mult unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor ce poate surveni la pacienții cu absențe atipice.

- tratamentul nevralgiei de trigemen, nevralgiei de glosfaringian sau alte nevralgii nevritice;

- în cazuri selecționate de dureri tabetice;

- prevenirea convulsiilor în sindromul de sevraj alcoolic;

- profilaxia tulburărilor maniaco-depresive la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Epilepsie:

Tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se începe gradat, adaptat individual, cu o doză inițială mică, unică, în funcție de tipul și severitatea tabloului clinic. După aceea, doza este crescută lent până la doza de întreținere cea mai eficientă, pentru a evita apariția reacțiilor adverse asupra SNC, cum sunt amețelile și letargia.

Doza terapeutică trebuie ajustată, în special în terapia combinată, prin determinarea nivelurilor plasmatiche ale carbamazepinei și în funcție de eficacitate clinică. Experiența a evidențiat faptul că nivelul terapeutic al carbamazepinei este cuprins între 4 și 12 micrograme/ml.

Din cauza fenomenului de autoinducție enzimatică, este necesară ajustarea periodică a dozelor.

Dacă medicul nu prescrie altfel, se recomandă următoarea posologie:

#### Adulți:

Doza inițială recomandată este de 100 - 200 mg/zi, administrată în 1-2 ori pe zi (1-2 comprimate *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*), care se mărește treptat până la o doză zilnică de întreținere de 800 -1200 mg/zi (4-6 comprimate *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*), administrată în 3-4 prize. În unele cazuri doze de 1600 mg/zi sau chiar 2000 mg/zi pot fi necesare.

În cazul asocierii *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* la alte anti-epileptice existente în tratamentul unui pacient cu epilepsie, doza de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se crește treptat în timp ce medicația concomitentă se menține sau se ajustează în mod corespunzător.

#### Copii:

În general, pentru copii doza medie de întreținere este de 10 - 20 mg/kg greutate corporală/zi, divizată în mai multe prize.

La copiii sub 5 ani, doza inițială este de 10 mg/kg/zi, care poate fi crescută treptat, cu maxim 100 mg/zi săptămânal, fără a depăși 400 mg/zi. La copiii sub 1 an nu se va depăși 200 mg/zi.

La copiii între 6-15 ani doza inițială este de 200 mg în prima zi, în 2-4 prize, după care se mărește cu până la 100 mg pe zi, săptămânal; doza de întreținere fiind de 400-800 mg pe zi și nu trebuie depășită doza de 1000 mg/zi.

La vârstnici: este necesară ajustarea dozelor, datorită potențialelor interacțiuni medicamentoase, schema terapeutică fiind atent selectată la această grupă de vârstă.

#### Nevralgia de trigemen, nevralgia de glosofaringian:

Se începe cu o doză inițială recomandată de 200-400 mg carbamazepină (1-2 comprimate *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*) administrată în 1-2 prize. Doza poate fi crescută cu până la 200 mg/zi, la fiecare 4 zile, până la 600-800 mg carbamazepină (3-4 comprimate *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*), administrată în 3-4 prize, până la dispariția durerii, apoi doza va fi redusă treptat. Nu se recomandă depășirea dozei de 1200 mg/zi.

La pacienții vârstnici și la cei sensibili este suficientă o doză inițială de 100 mg carbamazepină de 2 ori pe zi (un comprimat *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* pe zi).

#### Prevenirea crizelor la pacienții cu sindrom de sevraj din dezalcoolizare:

Doza medie zilnică este de 600 mg carbamazepină în 2 prize (200 mg dimineața și 400 mg seara). În cazuri severe, doza poate fi mărită în primele zile până la 1200 mg carbamazepină.

Asocierea medicamentului *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* cu agenți sedativi/hipnotici nu este recomandată.

Totuși, în funcție de nevoia pacientului, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* poate fi asociat cu alte medicamente folosite în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic.

Concentrațiile plasmatiche de carbamazepină trebuie să fie verificate în mod regulat.

Având în vedere posibilele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central și vegetativ, este recomandată monitorizarea clinică atentă (a se vedea *pct 4.8 Reacții adverse*).

#### Profilaxia tulburărilor maniaco-depresive la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu:

Doza inițială este de 400 mg zilnic, divizată în mai multe prize, crescând treptat până la controlul adecvat al simptomatologiei sau până la atingerea unei doze totale de 1600 mg/zi, administrată în mai multe prize. Doza uzuală de întreținere este de 400-600 mg carbamazepină/zi, administrată în 1-2 prize.

La pacienții cu afecțiuni hepatice, renale, cardiovasculare severe: este necesară reducerea dozelor.

La pacienții cu boli severe cardiovasculare, hepatice sau renale și la pacienții în vârstă se recomandă o doză mai scăzută.

#### Modul și durata de administrare

Comprimatele se administrează oral, indiferent de orarul meselor, cu o cantitate suficientă de lichid (de ex. 1 pahar cu apă).

Durata tratamentului depinde de indicația și de reacția de răspuns individuală a pacientului.

Administrarea medicamentului nu trebuie să fie oprită de către pacient din proprie inițiativă. Durata tratamentului este diferită de la caz la caz și este stabilită de către medicul terapeut.

Tratamentul antiepileptic este un tratament de lungă durată. Se recomandă ca un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei să decidă, de la caz la caz, cu privire la începerea, durata și întreruperea administrării de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*.

În tratamentul nevralgiei s-a dovedit eficace administrarea unei doze de întreținere, doar până la dispariția durerii timp de câteva săptămâni. Doza trebuie apoi redusă treptat, cu atenție pentru a ne asigura că o remisiune spontană nu a apărut între timp. Dacă durerea re apare, trebuie continuat cu doza de întreținere inițială.

În tratamentul sindromului de sevraj din dezalcoolizare, tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* poate fi oprit după 7-10 zile prin reducerea treptată a dozei.

Profilaxia tulburărilor maniaco-depresive este un tratament de lungă durată.

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.

### 4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la carbamazepină, alte medicamente cu structură asemănătoare (de exemplu antidepresivele triciclice) sau la oricare dintre excipienții medicamentului;
- bloc atrioventricular;
- mielosupresie în antecedente;
- porfirie intermitentă acută în antecedente;
- în crizele akinetice epileptice (petit mal);
- asocierea cu inhibitori de monooaminoxidază (IMAO); înainte de administrarea de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* tratamentul IMAO trebuie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte.
- asocierea cu saquinavir (inhibitor de protează folosit în tratamentul infecției HIV/SIDA).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

*CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* nu este eficace în crizele akinetice (petit mal) și convulsiile mioclonice. Mai mult unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor poate surveni la pacienții cu absențe atipice.

În cazul tratamentului epilepsiei, la pacienții cu convulsii mixte, care includ și absențe tipice sau atipice, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se administrează cu precauție. În cazul exacerbării acestor convulsii tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* trebuie întrerupt. Carbamazepina poate provoca sau agrava crizele akinetice (absențe), în consecință, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* nu trebuie administrat pacienților care suferă de aceste forme de convulsii.

O creștere a frecvenței convulsiilor a fost observată în cazul schimbării formei orale a carbamazepinei cu cea sub formă de supozitoare.

Dacă este necesară trecerea pacienților epileptici tratați cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* la un alt medicament antiepileptic, aceasta nu se va face brusc ci gradat, cu retragerea treptată a *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* și introducerea progresivă a celui alt medicament.

Agranulocitoza și anemia aplastică au fost asociate cu administrarea de carbamazepină; totuși datorită incidenței foarte scăzute a acestor reacții adverse, riscul estimat în cazul administrării de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* este dificil de evaluat. Riscul total în cadrul populației generale netratate este estimat la 4,7 persoane la un milion, pe an pentru agranulocitoză și 2,0 persoane /milion/an pentru anemia aplastică.

Dacă apar modificări ale numărului celulelor sanguine, în special leucopenie și trombocitopenie poate fi necesară întreruperea tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, în situația în care apar concomitent simptome alergice, dermatologice, febră, dureri în gât. De asemenea tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se întrerupe în cazul apariției unei mielosupresii semnificative. Datorită reacțiilor adverse posibile menționate mai sus și reacțiilor de hipersensibilitate, trebuie monitorizate la intervale regulate hemoleucograma completă, inclusiv reticulocitele și sideremia la începutul tratamentului și periodic pe durata tratamentului.

Dacă în timpul tratamentului cu carbamazepină apar febră, dureri în gât, ulcerații bucale, reacții alergice cutanate ca rash, hematoame, hemoragii peteșiale sau purpurice, cu umflarea ganglionilor limfatici și/sau simptoame de tip gripă, pacientul trebuie să consulte medicul imediat și să se facă control hematologic.

Reacții cutanate ușoare, cum ar fi exantemul maculopapular sau macular izolat, sunt în majoritatea cazurilor tranzitorii și dispar în câteva zile sau săptămâni, fie la continuarea tratamentului după aceeași schemă, fie la reducerea dozelor de carbamazepină. Pacientul trebuie atent monitorizat, orice agravarea a rash-ului sau a simptomelor asociate impunând întreruperea tratamentului.

În cazul apariției reacțiilor alergice severe (sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell's (necroliza epidermală toxică) tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* trebuie întrerupt imediat. La pacienții cu boli hepatice în antecedente sau la vârstnici *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se administrează cu prudență, cu monitorizarea atentă a funcției hepatice înainte de inițierea și periodic în timpul tratamentului.

Dacă apar simptome de hepatită cum ar fi : oboseală, inapetență, greață, xantodermia, hepatomegalia, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze medicului fără întârziere.

Unele teste ale funcției hepatice pot fi modificate în timpul tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, dar nu este necesară întreruperea tratamentului: creșterea gamma glutamil transferazei, a fosfatazei alcaline, datorită inducției enzimatiche hepatice.

Luând în considerare posibilele reacții adverse sus menționate și reacția de hipersensibilitate, este esențial, în special în cazul unei terapii de durată, să se efectueze regulat analizele de sânge, testele hepatice și renale. Nivelul carbamazepinei și, de asemenea, concentrația plasmatică a celorlalte antiepileptice, în cazul terapiei combinate, trebuie să fie monitorizate regulat și dozele zilnice să se reducă dacă este necesar.

*CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se administrează cu precauție, după o atentă evaluare a raportului beneficiu/risc potențial la pacienții cu istoric de boli cardiace, hepatice sau renale, diabet zaharat, hiponatremie sau la pacienții cu reacții hematologice la alte medicamente antiepileptice. Se recomandă determinarea înainte și periodic în timpul tratamentului a ureei plasmatică și urinare.

La pacienții cu glaucom, se recomandă determinarea presiunii intraoculare la intervale regulate, deoarece *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* are o ușoară activitate anticolinergică, fiind posibilă creșterea presiunii intraoculare.

La pacienții cu afecțiuni psihiatrice în ancedente trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, datorită posibilității de reactivare a unei psihoze latente. La pacienții vârstnici apar frecvent confuzia sau agitație, iar la copii tulburări de comportament. Dacă la pacienții cu epilepsie conversia tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* la tratamentul cu alt antiepileptic devine necesară, aceasta nu trebuie efectuată brusc, ci gradat. La aproximativ 25-30% din pacienți pot apare reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și oxcarbazepină, fenitoină.

În cazul utilizării *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* 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.

Dacă *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* 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 mEq/l).

Tratamentul cu neuroleptice trebuie să fie încheiat cu mai mult de 8 săptămâni înainte de administrarea *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* și nu va fi efectuat concomitent.

Tratamentul cu IMAO trebuie terminat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*.

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

În cazuri izolate s-a constatat afectarea fertilității masculine și/sau tulburări ale spermatogenezei, fără a se stabili o relație cauzală cu administrarea de carbamazepină.

Datorită inducției hepatice, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* poate diminua efectul terapeutic al medicamentelor ce conțin estrogeni și/sau progesteron, determinând o contracepție ineficientă, recurența simptomelor sau a hemoragiilor inter-menstruale.

Deși corelațiile între dozaj și nivelul plasmatic al carbamazepinei și între nivelul plasmatic și eficacitatea clinică sau tolerabilitate nu sunt foarte exacte, monitorizarea nivelelor plasmatice poate fi utilă în următoarele situații: creșterea frecvenței convulsiilor, în timpul sarcinii, în cazul administrării la copii și adolescenți, în cazuri de tulburări de absorbție, în cazuri de suspiciune a toxicității când se administrează mai multe medicamente asociate.

Administrarea *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* sau a altor antiepileptice în cursul sarcinii poate determina apariția sindromului de întrerupere la nou-născut, cu apariția de convulsii și/sau deprimare respiratorie, vărsături, diaree și/sau reducerea asimilării medicamentelor.

Consumul băuturilor alcoolice trebuie evitat, deoarece alcoolul crește riscul reacțiilor adverse ale carbamazepinei.

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). Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, aceste persoane trebuie testate în vederea depistării acestor alele. În cazul unui test pozitiv, tratamentul cu carbamazepina 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.

Din cauza absenței datelor, nu se cunoaște cu claritate dacă toate persoanele de origine sud-est asiatică prezintă acest risc.

S-a demonstrat, la populația caucaziană, faptul că prezența alelelor HLA-B\* 1502 nu se asociază cu apariția SSJ.

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

##### *Asocieri care determină creșterea concentrației plasmatice de carbamazepină*

Carbamazepina este metabolizată de sistemul citocromului P 450 (predominant de izoenzima CYP 3A4).

Asocierea cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4, a citocromului P 450 determină creșterea concentrației plasmatice, cu risc crescut de apariție a reacțiilor adverse (de exemplu amețeli, ataxie, oboseală, diplopie). În mod similar întreruperea administrării unui inductor al izoenzimei CYP3A4 duce la scăderea ratei de metabolism a carbamazepinei, cu creșterea nivelului său plasmatic. Din acest motiv, concentrația plasmatică de carbamazepină trebuie monitorizată pentru a preveni apariția acestor simptome, iar doza trebuie redusă dacă este necesar.

Medicamentele ce pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei sunt:

- antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, troleandomicin, iosamycin, claritromicină);
- antimicotice derivați de azole (cum ar fi itraconazol, ketonazol, fluconazol);
- antagoniști de calciu (de exemplu verapamil, diltiazem);
- antituberculoase (isoniazida);
- inhibitori de protează folosiți în tratamentul infecției HIV (ritonavir);
- antihistaminice (terfenadin, loratadina);
- antidepresive (fluoxetina, desipramina și fluvoxamina);
- nicotinamida (în doze crescute la adulți);
- acetazolamidă, dextropropoxifen/propoxifen, viloxazină, danazol, nefazodona, cimetidina.
- sucul de grepfruit. S-au raportat creșteri ale biodisponibilității carbamazepinei și a concentrațiilor plasmatice în urma consumului de suc de grepfruit.

##### *Asocieri care determină scăderea concentrației plasmatice de carbamazepină*

Asocierea cu inductori ai izoenzimei CYP3A4, a citocromului P 450 determină scăderea concentrației plasmatice, necesitând ajustarea corespunzătoare de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*. Din acest

motiv, concentrația plasmatică de carbamazepină trebuie monitorizată pentru a preveni scăderea efectului terapeutic.

De asemenea carbamazepina își induce și propriul său metabolism, izoenzima CYP 3A4 fiind principala enzimă ce catalizează formarea de 10, 11-epoxid-carbamazepină.

Medicamente inductoare enzimatică sunt:

- alte anticonvulsivante (fenobarbital, fenitoină, primidonă, acid valproic, clonazepam). Pe de altă parte, concentrația plasmatică a metabolitului activ farmaceutic, carbamazepină-10, 11-epoxid, poate crește în urma administrării acidului valproic și primidonei. Datorită influenței reciproce, în special la administrarea concomitentă cu unele antiepileptice, este necesară monitorizarea concentrației plasmatice și ajustarea dozei dacă este necesar.

- teofilina;
- rifampicina;
- doxorubicina;
- cisplatinul;
- clonazepam;
- acid valproic;
- oxcarbazepină;
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Mefloquina poate antagoniza efectul antiepileptic al carbamazepinei.

Acidul valproic și primidona cresc nivelul plasmatic al metabolitului activ farmacologic al carbamazepinei (10, 11-epoxid-carbamazepină) astfel încât poate fi necesară ajustarea dozei de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*.

Isotretinoidul a fost raportat că modifică biodisponibilitatea și/sau clearance-ul carbamazepinei și a metabolitului său activ farmacologic, astfel încât concentrația plasmatică a carbamazepinei trebuie atent monitorizată.

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

Carbamazepina induce sistemul citocromului P450, predominant izoenzima CYP 3A4, astfel încât concentrațiile plasmatice ale substanțelor degradate pe calea sistemului citocromului P 450, folosind izoenzima CYP 3A4, pot fi reduse, cu diminuarea sau chiar abolirea efectului acestora, necesitând ajustare corespunzătoare.

Aceasta se aplică pentru următoarele medicamente ce se metabolizează hidroxilare microzomială folosind citocromul P450:

- alte anticonvulsivante (clonazepam, etosuximidă, felbamat, primidonă, lamotrigine, tiagabin, topiramat, acid valproic);
- benzodiazepine (alprazolam, clobazam);
- neuroleptice tipice (haloperidol, bromperidol) și neuroleptice atipice (clozapină, olanzapină, risperidonă, quetiapină);
- antidepressive triciclice (de ex. imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramin);
- tetraciclone (ex. doxiciclina);
- antimicotice, derivați de azoli (ex. vericonazol, itraconazol);
- alte substanțe: praziquantel, caspofungin, indinavir, saquinavir, ritonavir, fentanil, midazolam, fenazonă, metilfenidat, metadonă, tramadol, teofilină, chinidină, digoxin, propranolol, felodipină, isradipină, flunarizin, ciclosporină, tacrolimus, levotiroxină;
- corticosteroizi (prednisolon, dexametazonă);
- anticoagulante (warfarina, fenprocumon, dicumarol);
- contraceptive hormonale; dacă se administrează pilula anticoncepțională pot să apară sângerări bruște intermenstruale și atenuarea acțiunii contraceptivelor hormonale.

Din această cauză, contraceptivele orale trebuie să conțină peste 50 mg estrogen sau se recomandă metode contraceptive nonhormonale.

La administrarea concomitentă cu carbamazepină, concentrația plasmatică a fenitoinăi poate să crească sau să scadă, determinând în cazul creșterii concentrației plasmatice stări de confuzie care, în cazuri excepționale, pot ajunge până la comă. Nivelul plasmatic al mefenitoinăi este crescut în rare cazuri de asocierea cu carbamazepină.

În administrarea concomitentă, 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.

La administrarea concomitentă, carbamazepina poate să scadă concentrația plasmatică a trazodonului; totuși se pare că potențează efectul antidepressiv al trazodonului.

#### Alte asocieri ce trebuie luate în considerare

Administrarea concomitentă de carbamazepină și neuroleptice sau metoclopramid facilitează apariția reacțiilor adverse neurologice, fiind necesară ajustarea dozei neurolepticului folosit.

Tratamentul anterior cu neuroleptice trebuie întrerupt cu cel puțin 8 săptămâni înainte de administrarea carbamazepinei și nu trebuie urmat concomitent. 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.

De subliniat faptul că, mai ales, administrarea concomitentă a litiului și carbamazepinei poate potența efectul neurotoxic al celor două substanțe. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine ale celor două substanțe.

Hepatotoxicitatea izoniazidei poate crește datorită administrării de carbamazepină.

Administrarea concomitentă de carbamazepină și unele (hidroclorotiazidă, furosemid) poate determina apariția simptomelor de hiponatremie.

Eficacitatea relaxantelor musculare (de exemplu pancuronium) poate fi redusă datorită administrării concomitente de carbamazepină. Pacienții tratați cu relaxante musculare trebuie monitorizați în această privință, iar doza agenților de relaxare musculară crescută, dacă este necesar.

Asocierea carbamazepinei cu paracetamol poate reduce biodisponibilitatea paracetamolului.

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 antidepressive de tipul inhibitorilor de readministrare ai serotoninei (de exemplu fluoxetin) poate determina sindrom serotoninergic toxic.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de carbamazepină și nefazodonă (antidepressiv), deoarece carbamazepină poate determina o reducere marcantă a concentrației plasmatică a nafazodonei, ce progresează spre pierderea acțiunii terapeutice.

Datorită asemănării structurale a carbamazepinei cu antidepressivele triciclice, nu se recomandă administrarea *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* în asociere cu inhibitori ai monoamin oxidazei (IMAO). Înainte de administrarea de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* tratamentul cu IMAO trebuie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte, dacă starea clinică o permite.

*CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, ca și alte medicamente psihoactive, poate reduce toleranța la alcool, iar alcoolul poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse asupra sistemului nervos central ale carbamazepinei, prin urmare se recomandă evitarea consumului de alcool în timpul tratamentului.

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

Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct 5.3).

Anticonvulsivantele au efecte farmacologice dăunătoare asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. La femeile gravide, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se recomandă a fi administrat, dacă este posibil, în monoterapie, riscul apariției malformațiilor fiind mai crescut în cazul terapiei antiepileptice combinate. Riscul apariției malformațiilor congenitale crește la administrare de doze crescute mai ales în primele trei luni de sarcină și acestea includ: dismorfism craniofacial ușor, hipoplazia unghiilor de la mâini, retard în dezvoltare, malformații cardiovasculare, spina bifida. Pe parcursul primelor 3 luni de sarcină, și în special între zilele 20 și 40 după concepție, carbamazepina trebuie administrată în cea mai mică doză eficace, cu monitorizarea concentrațiilor plasmatică care trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut al curbei terapeutice (3-7μg/l).

Având în vedere aceste circumstanțe, trebuie administrat la femeile însărcinate numai dacă este absolut necesar și dacă beneficiul terapeutic matern depășește riscurile potențiale asupra fătului și nou-născutului.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre necesitatea planificării și monitorizării sarcinii. Deficitul de acid folic, accentuat de efectul de inducere-enzimatică al carbamazepinei, poate fi un factor adițional pentru dezvoltarea malformațiilor. Din această cauză administrarea acidului folic poate fi utilă înainte și în timpul sarcinii.

Pentru a fi evitate tulburările de coagulare este recomandată administrarea profilactică a vitaminei K<sub>1</sub>, în ultimele săptămâni de sarcină sau la nou-născut după naștere.

Carbamazepina și metaboliții săi activi trec în laptele matern, în cantități de aproximativ 25-60% din concentrațiile plasmatiche.

*CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* se poate administra pe perioada alăptării, cu supravegherea atentă a sugarului, pentru a se observa posibilele efecte adverse ale carbamazepinei (somnia accentuată, reacții alergice cutanate). Dacă apar astfel de efecte ale substanței, alăptarea trebuie întreruptă.

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

Din cauza apariției reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi amețeli și somnolență, mai ales la inițierea tratamentului sau în cazul ajustării dozelor, *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* poate reduce viteza de reacție și abilitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aceste efecte pot fi potențate de consumul de alcool. Chiar și atunci când simptomatologia afecțiunii de bază care trebuie tratată este controlată adecvat sub tratament cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, acesta poate reduce capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

De aceea, conducerea de vehicule, folosirea utilajelor sau alte activități periculoase trebuie evitate pe toată durata sau cel puțin în primele câteva zile de tratament. Decizia asupra acestei probleme va fi luată de către medic și trebuie să se bazeze pe răspunsul pacientului la tratament și pe doza utilizată.

#### **4.8 Reacții adverse**

La administrarea carbamazepinei în monoterapie riscul apariției reacțiilor adverse este mai scăzut decât la administrarea concomitentă cu alte antiepileptice (terapie combinată).

Majoritatea reacțiilor adverse apar în funcție de doză, în special la inițierea tratamentului și sunt tranzitorii, dispărând spontan după câteva zile sau după reducerea dozei. În mod particular la începutul tratamentului cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, sau în cazul administrării unei doze inițiale crescute, precum și în cazul administrării la vârstnici anumite reacții adverse apar mai frecvent, cum sunt reacțiile adverse asupra sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie), tuburări gastro-intestinale (greață, vărsături) precum și reacțiile alergice. De aceea, se recomandă ca dozele de *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* să fie ajustate și individualizate.

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

##### **Tulburări ale sistemului nervos central:**

*Foarte frecvente (la mai mult de un un pacient din 10) :*

- amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate;

*Frecvente (la mai mult de un pacient din 100 dar mai puțin de un pacient din 10) :*

- cefalee; la pacienții vârstnici confuzie și neliniște (agitație), diplopie, tulburări de acomodare (vedere încețoșată);

*Mai puțin frecvente (la mai mult de un pacient din 1000 dar mai puțin de un pacient din 100) :*

- mișcări anormale involuntare cum ar fi tremor, flapping tremor, distonie, ticuri;

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000)*

- tulburări diskinetice cum ar fi diskinezie oro-facială și coreoatetoză (mișcări involuntare în aria orofacială, cum ar fi grimasele), tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (disartrie sau vorbire încetinită), nevrite periferice, parestezii, slăbiciune musculară și simptome paretice;



- sindrom neuroleptic malign, în special în asociere cu neuroleptice.

Există dovezi că administrarea de carbamazepină agravează simptomele în scleroza multiplă.

În timpul tratamentului cu carbamazepină s-au raportat cazuri de meningite aseptice.

Ca și în cazul administrării altor antiepileptice, frecvența crizelor poate crește sub tratamentul cu carbamazepină; în cazuri particulare poate să apară pierderea de scurtă durată a conștienței (crize akinetice), la inițierea terapiei sau la creșterea dozei.

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- au fost raportate tulburări de vorbire, parestezie, miastenie, polineuropatie, ca și pareze ale membrilor inferioare și disgeuzie.

### **Tulburări psihiatrice**

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000)*

- halucinații (vizuale sau acustice), depresie, lipsa energiei și a motivației, oboseală, comportament agresiv, agitație, confuzie ;

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- activarea psihozelor latente.

### **Tulburări cutanate și a țesutului subcutanate:**

*Foarte frecvente (la mai mult de un pacient din 10) :*

- reacții alergice cutanate, cu sau fără febră, urticarie, care pot fi severe;

*Mai puțin frecvente (la mai mult de un pacient din 1000 dar mai puțin de un pacient din 100) :*

- dermatită exfoliativă, eritrodermie, sindrom Lyell,, și lupus eritematos diseminat.

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000):*

- sindrom asemănător lupusului eritematos, prurit;

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- sindrom Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică, fotosensibilitate, eritem multiform și nodos, pigmentările tegumentare patologice, purpură, acnee, alopecia, hiperhidroză, vasculitele, hirsutismul,.

### **Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic**

*Foarte frecvente (la mai mult de un un pacient din 10) :*

- leucopenie; leucopenia benignă are caracter tranzitor în 10% din cazuri și persistentă în 2% din cazuri și apare mai ales în primele 4 luni de terapie.

*Frecvente (la mai mult de un pacient din 100 dar mai puțin de un pacient din 10) :*

- trombocitopenia, eozinofilia;

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000) :*

- leucocitoză, limfadenopatie, deficiență de acid folic;

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- agranulocitoză și anemia aplastică, alte forme de anemie (hemolitică, megaloblastică-administrarea carbamazepinei poate determina scăderea concentrației serice de acid folic, scăderea concentrației de vitamina B12 și creșterea concentrației serice de homocisteină), reticulocitoză, aplazie eritocitară, porfirie acută intermitentă.

### **Tulburări gastro-intestinale**

*Foarte frecvente (la mai mult de un un pacient din 10) :*

- greață, vărsături;

*Frecvente (la mai mult de un pacient din 100 dar mai puțin de un pacient din 10) :*

- anorexie, xerostomie;

*Mai puțin frecvente (la mai mult de un pacient din 1000 dar mai puțin de un pacient din 100) :*

- diareea sau constipația.

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000) :*

- dureri abdominale;

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- inflamații ale mucoaselor în regiunea orofaringiană (stomatită, gingivită, glosită), pancreatită.

### **Tulburări hepato-biliare**

*Foarte frecvente (la mai mult de un un pacient din 10) :*

- creșterea gamma-GT (datorită inducției enzimatiche hepatice), care de obicei nu este evidentă clinică;

*Frecvente (la mai mult de un pacient din 100 dar mai puțin de un pacient din 10) :*

- creșterea fosfatazei alcaline;

*Mai puțin frecvente (la mai mult de un pacient din 1000 dar mai puțin de un pacient din 100) :*

- creșterea transaminazelor;

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000) :*

- icter, hepatită (colestatică, hepatocelulară, sau mixtă);

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- hepatită granulomatoasă, insuficiență hepatică ce apare de obicei pe un teren alergic și poate pune viața pacientului în pericol, mai ales în primele luni de terapie.

### **Tulburări ale organelor de simț**

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- tulburări de gust;

- conjunctivitele, opacifieri ale cristalinului. Apariția retinotoxicității, care s-a diminuat în urma întreruperii tratamentului cu carbamazepină, a fost raportată la 2 pacienți care au urmat tratament cu carbamazepină pe termen lung.

- tulburări de auz: hiperacuzie și hipoacuzie, tinitus, tulburări de percepție a sunetelor.

### **Tulburări musculo-scheletale și a tesuturilor adiacente:**

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- artralgia, mialgia și crampele musculare. Aceste simptome au dispărut după întreruperea administrării de carbamazepină.

### **Tulburări respiratorii**

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate) :*

- reacții de hipersensibilitate pulmonară cu pirexie, dispnee și pneumonită sau pneumonie (alveolită) și fibroză pulmonară.

### **Tulburări cardio-vasculare**

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000) :*

- tulburări de conducere cardiacă, hipertensiune sau hipotensiune arterială;(

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate) :*

- bradicardie, aritmii și agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, mai ales la pacienții vârstnici, bloc atrioventricular, fiind asociat în cazuri izolate cu sincope, colaps, insuficiență cardiacă congestivă;
- tromboflebită și trombembolism.

### **Tulburări endocrine și metabolice**

*Frecvente (la mai mult de un pacient din 100 dar mai puțin de un pacient din 10) :*

- retenție hidrică, edeme, creștere în greutate, hiponatremie și reducerea osmolarității plasmatice datorită efectului similar cu hormonul antidiuretic (ADH), ducând în rare cazuri la intoxicație cu apă, însoțită de letargie, vărsături, cefalee, confuzie și alte tulburări neurologice;

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate) :*

- creșterea prolactinei cu sau fără manifestări clinice, cum ar fi ginecomastie, galactoree, teste ale funcției tiroidiene modificate;
- scăderea l-tiroxinei (FT4, T3, T4) și creșterea TSH, în general fără manifestări clinice;
- tulburări ale metabolismului osos (scăderea calciului plasmatic și a 25-OH-colecalciferolului) ducând la apariția osteomalaciei;
- creșterea concentrației de colesterol, incluzând HDL colesterol și colesterolul liber sanguin și creșterea concentrației trigliceridelor.

### **Tulburări genito-urinare**

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate) :*

- nefrite interstițiale, insuficiență renală, alte disfuncții renale (albuminurie, hematurie, oligurie și creșterea ureei sangvine), polakiurie, retenție urinară, disurie);
- disfuncții sexuale cum ar fi impotența, reducerea libidoului, reducerea fertilității masculine și/sau modificarea spermogenezei.

### **Reacții de hipersensibilitate**

*Rare (la mai mult de un pacient din 10 000 dar mai puțin de un pacient din 1000) :*

- reacții hipersensibilitate întârziată, asociate cu febră, exantem, vasculită, limfadenopatie, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepato și splenomegalie sau valori modificate ale funcției hepatice. Aceste simptome pot să apară în diferite combinații și afectează și alte organe, cum ar fi plămânii, rinichii, pancreasul, miocardul și colonul.

*Foarte rare (la mai puțin de un pacient din 10 000 inclusiv raportări izolate):*

- reacții anafilactice, edem angioneurotic.
- meningită aseptică cu mioclonii și eozinofilie periferică.

În cazul apariției acestor reacții de hipersensibilitate tratamentul cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg* trebuie întrerupt imediat.

### **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 din România

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**

*Simptome*

În caz de supradozaj cu *CARBAMAZEPIN BIOEEL 200 mg*, principale semne și simptome prezente implică sistemul nervos central, sistemul cardiovascular și respirator.

*SNC* : deprimarea sistemului nervos central, dezorientare, somnolență, agitație, halucinații, comă, tulburări de vedere, dificultăți de vorbire, disartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, hiperreflexie inițială, urmată apoi de hiporeflexie, convulsii, tulburări psihomotorii, mioclonii, hipotermie, midriază.

*Tulburări respiratorii* : deprimare respiratorie, edem pulmonar ;

*Tulburări cardiovasculare*: tahicardie, hipotensiune și uneori hipertensiune, tulburări de conducere cu lărgirea complexelor QRS, sincope asociate stopului cardiac ;

*Tulburări gastro-intestinale* : vărsături, stază gastrică, reducerea motilității intestinale ;

*Tulburări renale* : retenție urinară, oligurie sau anurie, retenție hidrică, intoxicație cu apă datorită efectului asemănător hormonului antidiuretic (ADH) .

Simptomatologia poate fi agravată și/sau modificată de ingestia concomitentă de alcool sau a altor medicamente (în special antidepresive triciclice, barbiturice, hidantoină).

*Modificări paraclinice* : hiponatremie, acidoză metabolică, hiperglicemie, creșterea creatinfosfokinazei musculare.

### *Tratament*

Nu există un antidot specific.

Tratamentul este simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului și se realizează în spital sub atenta supraveghere a medicului, într-o secție de terapie intensivă. Pentru menținerea funcțiilor vitale este necesară o monitorizare atentă a funcției cardiace și respiratorii, a concentrației plasmatică a carbamazepinei, precum și corectarea dezechilibrelor electrolitice.

Evacuarea conținutului gastric pentru înlăturarea substanței neabsorbite se realizează cât mai repede posibil (inducerea vărsăturii, lavaj gastric), precum și reducerea absorbției (prin administrarea de cărbune activat sau laxativ). Întârzierea evacuării gastrice determinată de carbamazepină determină o întârziere a absorbției, ducând la recăderi în cursul revenirii din intoxicație. Recăderi și agravări ale simptomatologiei pot fi anticipate în ziua a doua și a treia de la intoxicație.

### *Recomandări speciale :*

În caz de hipotensiune se administrează dopamină sau dobutamină i.v.

În cazul aritmiilor tratamentul este individualizat în funcție de boala de bază.

În cazul apariției convulsiilor se vor administra benzodiazepine (ex. diazepam) sau alte anticonvulsivante potrivite. Nu se recomandă folosirea barbituricelor deoarece pot induce deprimare respiratorie, mai ales la copii.

În cazul apariției hiponatremiei sau a intoxicației cu apă se recomandă restricție de lichide și administrarea ser fiziologic 0,9%, în perfuzie lentă.

Diureza forțată, hemodializa și dializa peritoneală, nu sunt eficiente deoarece carbamazepina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.

Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune activat.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică*: antiepileptice, derivați de carboxamidă , cod ATC: N03AF01

Carbamazepina este un anticonvulsivant, derivat N-carbamil al iminostilbenului, înrudit chimic cu imipramina și alte antidepresive triciclice. Efectul anticonvulsivant demonstrat experimental la animale este prezent atât în convulsiile induse prin electroșoc, cât și prin administrarea de pentetrazol, ceea ce indică eficacitatea carbamazepinei atât în convulsiile tonice, cât și clonice.

Carbamazepina are și un efect sedativ, observat mai ales la începutul tratamentului. Efectul sedativ devine minim în cazul tratamentului cronic și reprezintă un avantaj în tratamentul epilepsiilor complicate cu tulburări psihice.

Este în principal indicată în tratamentul epilepsiei (crize parțiale, simple sau complexe, cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonico-clonice generalizate și forme mixte ale acestor tipuri), dar și durerea de tip nervos, cum sunt nevralgiile de trigemen și glosfaringian.

Mecanismul de acțiune al carbamazepinei este numai parțial cunoscut. Carbamazepina stabilizează hiperexcitabilitatea membranei neuronale, inhibând descărcările neuronale repetitive și reduce transmiterea sinaptică a impulsurilor excitatorii prin blocarea canalelor de sodiu voltaj dependente.

Reducerea eliberării de glutamat și stabilizarea membranei neuronale contribuie suplimentar la efectul antiepileptic. Alte acțiuni a căror semnificație pentru efectul antiepileptic nu a fost precizată, sunt inhibarea eliberării și recaptării neuronale a noradrenalinei, antagonizarea acțiunii adenozei la nivelul receptorilor specifici.

Inhibarea turnover-ului dopaminei și noradrenalinei poate fi responsabilă de proprietățile antimaniacale a carbamazepinei.

Ameliorarea durerii în nevralgia de trigemen se realizează, probabil, prin inhibarea transmiterii impulsurilor la nucleul spinal al nervului trigemen.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Absorbție*

În funcție de forma farmaceutică, după administrarea orală, absorbția carbamazepinei este aproape completă, dar viteza absorbției este mai lentă în cazul comprimatelor. Pentru a evita reapariția convulsiilor sau reacțiilor adverse este mai prudent să se evite schimbarea diferitelor forme farmaceutice. Ingestia de alimente nu are nicio influență asupra absorbției de carbamazepină. Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 8,5 ore, dar poate prezenta variații mari intraindividuale și interindividuale (1,72-12 ore).

Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 12 ore după administrarea unei doze unice orale de carbamazepină. După administrarea unei doze unice de 400 mg carbamazepină, sub formă de comprimate, concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 4,5 μg/ml.

Concentrația plasmatică nu variază liniar cu doza și are un traseu plat al curbei în limitele unor doze ridicate.

Concentrația plasmatică de echilibru este atinsă în aproximativ 1 – 2 săptămâni, în funcție de autoinducția individuală determinată de carbamazepină și heteroinducția determinată de alte medicamente inductoare enzimatic asociate, precum și de statusul anterior începerii tratamentului, a dozei și duratei de tratament. Nu există o corelație strânsă între doza de carbamazepină și concentrația plasmatică în starea de echilibru.

### *Distribuție*

Volumul aparent de distribuție la om este între 0,8 și 1,9 l/kg.

Legarea carbamazepinei de proteinele plasmatice este între 70 și 80%.

Forma liberă plasmatică pătrunde rapid în creier, concentrația carbamazepinei în lichidul cefalorahidian atingând aproximativ 30% din concentrația plasmatică.

Concentrația carbamazepinei în salivă este similară concentrației carbamazepinei nelegată de proteinele plasmatice și se află în corelație cu concentrația plasmatică (aproximativ 20-30%).

Carbamazepina traversează bariera placentară și este excretată în laptele matern (cu o concentrație de aproximativ 25-60% față de cea din plasmă).

### *Metabolism*

Metabolizarea carbamazepinei se realizează la nivelul ficatului prin oxidare enzimatică implicând sistemul microzomial al citocromului P 450, în principal izoenzima P450 3A4, cu formarea mai multor metaboliți, dintre care unul este activ farmacologic (10, 11 eposid – carbamazepina). În continuare metaboliții sunt glucuroconjugăți și eliminați urinar. În urina umană au fost identificați până în prezent 7 metaboliți ai carbamazepinei. Printre aceștia, metabolitul inactiv farmacologic trans-10, 11-dihidroxi-10, 11-dihidrocarbamazepină a avut cel mai mare procentaj cantitativ; metabolitul 10, 11-epoxid - carbamazepină se observă în procent de aproximativ 0,1-2%. Alte căi de biotransformare a carbamazepinei (dezaminare, hidroxilare, glucuroconjugare) duc la formarea de variați compuși monohidroxilați precum și la formarea de N-glucuronid carbamazepină.

Fiind un inductor enzimatic, carbamazepina poate să-și inducă propriul metabolism, acest fenomen fiind responsabil de reducerea timpului de înjumătățire la administrarea dozelor repetate.

### *Excreție*

După administrarea orală a unei doze unice, timpul mediu de înjumătățire plasmatică al carbamazepinei este de aproximativ 36 ore, în timp ce după administrarea de doze repetate în tratamentul cronic, timpul de înjumătățire scade cu circa 50% (16-24 de ore), datorită autoinducției enzimatice, în funcție de durata tratamentului.

Timpul de înjumătățire scade în cazul unei terapii asociate cu alte antiepileptice inductoare enzimatice (fenitoină, fenobarbital) la 9-10 ore.

După o singură administrare orală, aproximativ 72% din doză este excretată urinar sub formă de metaboliți. Restul de aproximativ 28% este excretat prin fecale, parțial în formă neschimbată. Numai 2-3% din substanța excretată în urină este prezentă sub formă de carbamazepină nemodificată.

#### *Farmacocinetica în situații clinice speciale*

Concentrațiile plasmatice de echilibru ale carbamazepinei, considerate ca nivel terapeutic variază considerabil interindividual; pentru majoritatea pacienților nivelul terapeutic al carbamazepinei este între 4-12 μg/ml, ceea ce corespunde cu 17-50 μmol/l, iar concentrația metabolitului activ (10,11 epoxid-carbamazepină) este 30% din nivelul plasmatic al carbamazepinei.

Datorită intensificării eliminării carbamazepinei, la copii sunt necesare doze mai crescute (mg/ml) decât la adulți pentru a menține concentrația plasmatică în intervalul terapeutic.

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienții cu afectarea funcției hepatice și renale nu sunt date disponibile privind farmacocinetica carbamazepinei.

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

Testele de mutagenitate *in vitro* și *in vivo* efectuate la animale au indicat lipsa potențialului mutagen al carbamazepinei.

Într-un studiu de carcinogenitate, efectuat la șobolani, cărora li s-a administrat oral carbamazepină timp de peste 2 ani, s-a observat creșterea incidenței tumorilor hepatocelulare la femele și a incidenței tumorilor benigne testiculare la masculi.

Legătura dintre tumorile asociate cu administrarea de carbamazepină la șobolani și posibilitatea apariției la om nu este precizată, dar trebuie luată în considerare la evaluarea raportului beneficiu-risc atunci când se prescrie carbamazepină, cu supravegherea atentă a pacienților aflați sub tratament.

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat faptul că administrarea orală în doze crescute (peste 200 mg/kg zilnic, de aproximativ 20 de ori mai mari decât doza administrată la om) a carbamazepinei în timpul organogenezei duce la creșterea mortalității embrionare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidrogenofosfat de calciu, celuloză microcristalină, amidonglicolat de sodiu (tip A), polividona, talc, stearat de magneziu, laurisulfat de sodiu.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

BIOEEL MANUFACTURING S.R.L.  
Str. Bega, nr. 5D, Târgu Mureș, Județul Mureș, România

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12234/2019/01

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

Reautorizare - Iunie 2007

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2021

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