

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carbepsil 400 mg comprimate

Carbepsil 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Carbepsil 400 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 400 mg carbamazepină.

Carbepsil 200 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 200 mg carbamazepină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Carbepsil 400 mg comprimate

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 12 mm, având gravat pe una dintre fețe „C 400” iar pe cealaltă față o linie mediană.

Carbepsil 200 mg comprimate

Comprimate de culoare albă sau aproape albă, cu diametrul de 10 mm, având gravat pe una dintre fețe „C 200” iar pe cealaltă față o linie mediană.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epilepsie:

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

- convulsii generalizate tonico-clonice (crize de tip grand mal);

Tratamentul nevralgiei de trigemen (idiopatică sau din scleroza multiplă).

Tratamentul nevralgiei de glosofaringian;

Tratamentul neuropatiei diabetice dureroase;

Prevenirea convulsiilor în sindromul de sevraj alcoolic (crește pragul convulsivant, reducând riscul convulsiilor);

Profilaxia tulburărilor bipolare la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu;

Tratamentul crizelor maniacale.

Carbamazepina nu este eficace în episoadele epileptice de tip absență (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.

Tratamentul cu acest antiepileptic este individualizat.

Administrarea carbamazepinei se începe gradat, cu o doză inițială mică, în priză unică, în funcție de tipul și severitatea tabloului clinic. Ulterior, doza este crescută lent până la doza optimă.

Doza terapeutică trebuie ajustată, în special în tratamentul asociat, prin determinarea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei și în funcție de eficacitate clinică. Concentrația plasmatică eficientă a carbamazepinei este cuprinsă între 4 și 12 micrograme/ml.

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

Comprimatele se administrează oral în timpul meselor, cu o cantitate suficientă de lichid.

Dacă medicul nu prescrie altfel, se recomandă următoarea schemă de administrare:

Epilepsie

Adulți și copii cu vârsta peste 15 ani

Se recomandă inițierea tratamentului cu 200 mg carbamazepină de 2 ori pe zi. Ulterior, doza se crește gradat, la intervale de o săptămână, cu până la 200 mg carbamazepină pe zi, până la obținerea răspunsului optim, care în general se observă la doza de 400 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi (800-1200 mg).

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

Doza de întreținere eficientă este 800 – 1200 mg carbamazepină pe zi.

Pacienții vârstnici

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

Copii cu vârsta cuprinsă între 11-15 ani

Se recomandă inițierea tratamentului cu 200 mg carbamazepină de 2 ori pe zi; doza se crește gradat, la intervale de o săptămână, cu până la 200 mg carbamazepină pe zi, până la obținerea răspunsului optim.

Doza zilnică maximă poate ajunge la 1000 mg carbamazepină.

Doza de întreținere eficientă este 400-1000 mg carbamazepină pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6-10 ani

Doza inițială este de 100 mg carbamazepină de 2 ori pe zi; doza se crește gradat, la intervale de o săptămână, cu până la 100 mg pe zi, până la obținerea răspunsului optim.

Doza zilnică maximă poate ajunge la 600 mg carbamazepină pe zi.

Doza de întreținere este de 400-600 mg carbamazepină pe zi.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Administrarea Carbepsil, comprimate nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani, deoarece comprimatele nu sunt formulări adecvate pentru această grupă de vârstă.

În tratamentul epilepsiei, carbamazepina se poate folosi în monoterapie sau asociată cu alte antiepileptice. 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).

Nevralgia de trigemen, nevralgia de glosofaringian

Doza inițială este de 200-400 mg carbamazepină pe zi (la pacienții vârstnici 100 mg carbamazepină de 2 ori pe zi), administrată în 2 prize. Doza zilnică se crește gradat până la remisiunea durerii, care, de regulă, se produce la 200 mg carbamazepină de 3-4 ori pe zi.

În unele cazuri, pot fi necesare 1600 mg carbamazepină pe zi. După remisiunea durerii, doza trebuie redusă treptat până la doza de întreținere minimă eficace.

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

Doza inițială este de 200 – 400 mg carbamazepină pe zi, divizată în mai multe prize; doza se crește treptat până la controlul adecvat al simptomatologiei sau până la atingerea unei doze totale de 1600 mg pe zi, administrată în 1-2 prize. Doza de întreținere este de 400-600 mg carbamazepină pe zi, administrată în 2-3 prize.

Se recomandă precauție în cazul asocierii carbamazepinei cu litiu în tulburările bipolare, deoarece această asociere determină neurotoxicitate.

Prevenirea convulsiilor la pacienții cu sindrom de sevraj alcoolic

Doza medie este de 200 mg carbamazepină de 3 ori pe zi. În cazurile severe doza poate fi crescută în primele zile (de exemplu, până la 400 mg de 3 ori pe zi).

Asocierea medicamentului Carbepsil cu sedative sau hipnotice nu este recomandată.

Totuși, în funcție de situația clinică, carbamazepina poate fi asociată cu alte medicamente în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic.

Concentrațiile plasmatiche de carbamazepină trebuie să fie verificate periodic.

Neuropatia diabetică dureroasă

Doza inițială este de 200 – 400 mg carbamazepină pe zi, administrată în 2 prize. Ulterior, dozele se cresc gradat, până la supresia durerii, de regulă, până la 200 mg carbamazepină de 4 ori pe zi. După obținerea efectului optim, dozele se reduc gradat, până la doza minimă eficace terapeutic.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la carbamazepină, la medicamente înrudite structural (de exemplu antidepressive triciclice: amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina, sau la oricare dintre excipienți.

Bloc atrioventricular.

Antecedente de mielosupresie.

Antecedente de porfirie acută intermitentă.

Asocierea de antidepressive inhibitoare ale monoaminoxidazei (IMAO); este necesar un interval de cel puțin 2 săptămâni între întreruperea administrării IMAO și începerea tratamentului cu carbamazepină.

Asocieri contraindicate: saquinavir, voriconazol.

Copii cu vârsta sub 6 ani (datorită formei farmaceutice).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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.

La pacienții tratați cu medicamente antiepileptice pentru diverse indicații s-au raportat ideeație 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 ideeației suicidare și a 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 ideeației suicidare și a comportamentului suicidar.

Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație 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 ideeație suicidară și comportament suicidar.

Inițierea tratamentului cu carbamazepină necesită anamneză atentă și evaluarea clinică a pacientului.

Administrarea carbamazepinei a fost asociată cu agranulocitoză și anemie aplastică.

Se poate produce scăderea temporară sau persistentă a numărului plachetelor sanguine sau a leucocitelor. De aceea, înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma (inclusiv număratoarea plachetelor sanguine și, dacă este posibil, reticulocitele 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.

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, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă leucopenie severă, progresivă și însoțită de manifestări clinice ca febră și dureri faringiene, precum și în cazul apariției oricărui semn semnificativ al deprimării medulare.

Trebuie efectuate o evaluare inițială și evaluări periodice ale funcției hepatice, în special la pacienții cu antecedente de afectare hepatică și la pacienții vârstnici. Administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat în cazul agravării disfuncției hepatice sau în cazul unei boli hepatice active.

Pacienții tratați cu carbamazepină pot prezenta valori anormale ale parametrilor funcției hepatice, în special, gama-glutamil transferaza (GGT). Acest lucru se datorează efectului autoinductor enzimatic hepatic. Autoinducția enzimatică poate, de asemenea, determina creșteri ușoare ale valorilor fosfatazei alcaline. Aceste creșteri ale metabolizării hepatice nu reprezintă o indicație pentru întreruperea tratamentului cu carbamazepină.

Foarte rar, în timpul administrării carbamazepinei apar reacții adverse hepatice severe. Apariția semnelor și simptomelor disfuncției hepatice sau a unei boli hepatice active trebuie evaluată urgent, iar tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt până la obținerea rezultatelor evaluării.

Reacții cutanate ușoare, de exemplu, exantem macular sau maculopapular izolat, în general, sunt tranzitorii, nu prezintă risc și dispar în câteva zile sau săptămâni, fie în condițiile continuării

tratamentului cu aceleași doze, fie după scăderea dozei; cu toate acestea, pacientul trebuie menținut sub supraveghere atentă și o înrăutățire a erupției cutanate sau apariția simptomelor de însoțire impun întreruperea imediată a tratamentului.

Dacă semnele și simptomele sugerează o reacție cutanată severă, de exemplu, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell (necroliza epidermică toxică), tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte antiepileptice.

Pacienții cu reacții cutanate severe pot necesita spitalizare, deoarece aceste reacții pot avea potențial letal. Majoritatea cazurilor de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică apar în primele luni ale tratamentului cu carbamazepină. Datorită dificultății de a diferenția semnele precoce ale reacțiilor cutanate grave de cele ușoare și tranzitorii, pacientul trebuie supravegheat atent, având în vedere întreruperea imediată a tratamentului în cazul agravării reacțiilor în timpul administrării îndelungate.

Carbamazepina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu convulsii mixte, care includ absențe tipice sau atipice. În toate aceste situații, carbamazepina poate agrava convulsiile. În cazul agravării convulsiilor, administrarea carbamazepinei trebuie întreruptă.

Dacă tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt brusc, trecerea la un alt antiepileptic trebuie făcută sub protecția unui medicament adecvat (de exemplu: diazepam i.v., rectal sau fenitoină i.v.).

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții de hipersensibilitate multisistemică, care pot afecta: pielea, ficatul (incluzând canalele biliare intrahepatice), organele hematopoietice și sistemul limfatic sau alte organe (vezi pct 4.8).

Pot apare reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și oxcarbazepină la aproximativ 25 – 30 % din pacienți.

Prezența alelelor HLA-B* 1502 nu reprezintă un factor de risc pentru apariția reacțiilor cutanate mai puțin severe asociate carbamazepinei, cum sunt sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante sau erupții cutanate ușoare (erupție maculopapulară).

De asemenea, pot să apară reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și fenitoină.

Există raportări izolate legate de afectarea fertilității la bărbați și/sau spermatogeneză anormală. O relație cauzală legată de tratamentul cu carbamazepină nu a fost stabilită.

Datorită efectului inductor enzimatic, carbamazepina poate determina eșecul tratamentului cu medicamente conținând estrogen și/sau progesteron. Acest lucru determină eșecul contracepției, recidiva simptomelor, sângerări de întrerupere sau sângerări în perioada intermenstruală.

Pacientelor care utilizează carbamazepină și necesită tratament contraceptiv oral trebuie să li se administreze un medicament care conține minimum 50 μg estrogen sau să se utilizeze suplimentar contraceptive ne hormonale.

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 copii sau adolescenți;
- când sunt suspectate tulburări de absorbție;
- când este suspectată toxicitatea în cazul asocierilor medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Carbamazepina se va administra numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu și sub strictă monitorizare în cazul pacienților cu antecedente de boli cardiace, hepatice sau renale, reacții adverse hematologice la alte medicamente sau cazuri de întrerupere a tratamentului cu carbamazepină.

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

Carbamazepina a demonstrat o ușoară activitate anticolinergică; de aceea, pacienții cu tensiune intraoculară crescută trebuie să fie avertizați și sfătuiți în legătură cu posibilele complicații. La pacienții cu glaucom trebuie controlată periodic tensiunea intraoculară.

Trebuie avută în vedere posibilitatea activării unei psihoze latente, iar în cazul pacienților vârstnici, a confuziei sau agitației.

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

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

În cazul în care carbamazepina trebuie administrată în asociere cu litiu, pentru profilaxia tulburărilor bipolare, în condițiile eficacității 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 încât litemia să fie menținută într-un interval terapeutic mic (0,3-0,8 mval/l).

De regulă, nu se recomandă întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepină, ci progresiv, concomitent cu înlocuirea cu un alt antiepileptic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamente contraindicate

Saquinavir: risc de scădere a eficacității saquinavirului prin creșterea metabolizării sale hepatice.

Voriconazol: risc de scădere a eficacității voriconazolului prin creșterea metabolizării sale hepatice.

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

Administrarea concomitentă de carbamazepină cu inhibitori ai CYP3A4 poate determina o creștere a concentrației plasmatice de carbamazepină, care ar putea determina reacții adverse.

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

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

Medicamente și alte substanțe care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei

Izoniazidă, verapamil, diltiazem, ritonavir, dextropropoxifen, viloxazină, fluoxetină, fluvoxamină, posibil cimetidină, acetazolamidă, danazol, nicotinamidă (la adulți, numai în doze mari), nefazodonă, antibiotice macrolidice (de exemplu: eritromicină, claritromicină), azoli (de exemplu: itraconazol, ketoconazol, fluconazol), terfenadină, loratadină, suc de grapefruit, inhibitori de protează utilizați pentru tratamentul infecției cu HIV (de exemplu, ritonavir). Deoarece creșterea concentrației plasmatice a carbamazepinei poate determina reacții adverse (de exemplu, amețeli, somnolență, ataxie, diplopie), se recomandă ajustarea dozei și monitorizarea concentrației plasmatice de carbamazepină.

Medicamente și alte substanțe care pot să scadă concentrația plasmatică a carbamazepinei

Fenobarbital, fenitoină, primidonă sau teofilină, rifampicină, cisplatină sau doxorubicină și, deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam, acid valproic, oxcarbazepină. Meflochina

poate antagoniza efectul antiepileptic al carbamazepinei. S-a raportat că acidul valproic și primidona cresc concentrațiile plasmaticice ale metabolitului activ, 10,11-epoxid carbamazepină. De aceea, doza de carbamazepină trebuie ajustată.

S-a raportat că izotretinoinul modifică biodisponibilitatea și/sau clearance-ul carbamazepinei și al 10,11-epoxid carbamazepinei; de aceea, concentrațiile plasmaticice ale carbamazepinei trebuie monitorizate.

Concentrațiile plasmaticice ale carbamazepinei pot fi reduse de administrarea concomitentă de preparate vegetale conținând sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmaticice 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: levotiroxină, clobazam, clonazepam, etosuximidă, primidonă, acid valproic, alprazolam, corticosteroizi (de exemplu: prednisolon, dexametazonă), ciclosporină, digoxină, doxiciclină, derivați de dihidropiridină (de exemplu: felodipină, isradipină), indinavir, saquinavir, ritonavir, haloperidol, imipramină, metadonă, tramadol, medicamente ce conțin estrogeni și/sau progestageni (trebuie luate în considerare metode de contracepție alternative (vezi pct. 4.4), gestrinonă, tibolonă, toremifen, teofilină, anticoagulante orale (warfarină), lamotrigină, tiagabină, topiramă, antidepressiv triciclice (de exemplu: imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină), clozapină, oxcarbazepină, olanzapină, itraconazol și risperidonă.

S-au raportat atât creșteri, cât și scăderi ale concentrațiilor plasmaticice ale fenitoinii induse de carbamazepină. În cazuri rare, concentrațiile plasmaticice ale mefenitoinei pot fi crescute de carbamazepină.

Asocieri care trebuie luate în considerare

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și paracetamolului poate reduce biodisponibilitatea paracetamolului (acetaminofenului).

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 plasmaticice ale litiului sunt în limitele terapeutice.

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și metoclopramidei sau a carbamazepinei și neurolepticelor (haloperidol, tioridazină) poate duce la creșterea reacțiilor adverse neurologice.

Deoarece carbamazepina este înrudită structural cu antidepressivul triciclic, administrarea acestuia nu este recomandată în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO); 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.

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.

Carbamazepina, ca și alte medicamente psihoactive, poate reduce tolerabilitatea la alcoolul etilic; prin urmare, se recomandă pacienților să nu consume alcool etilic în timpul tratamentului.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcină

Femeile gravide care au epilepsie vor trebui să fie tratate cu deosebită atenție.

Carbamazepina poate afecta negativ fătul dacă este administrată la femeia gravidă. Studii epidemiologice au demonstrat că administrarea carbamazepinei la femeia gravidă este asociată cu apariția de malformații congenitale la făt (inclusiv spina bifida). Pe de altă parte, se cunoaște că epilepsia se asociază cu risc de malformații congenitale. De aceea, se recomandă administrarea carbamazepinei în timpul sarcinii (în special în primul trimestru), în doze cât mai mici posibil, după evaluarea riscului potențial fetal/beneficiu terapeutic matern.

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.

S-au raportat câteva cazuri de convulsii și/sau deprimare respiratorie la nou-născut, asociate cu administrarea de carbamazepină și alte tratamente antiepileptice concomitente, la mamă. 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 abinență la nou-născut.

Alăptare

Carbamazepina se excretă în lapte (aproximativ 25-60% din concentrația plasmatică). Trebuie evaluate avantajele alăptării la sân comparativ cu probabilitatea mică de apariție a reacțiilor adverse la sugăr. În timpul tratamentului cu carbamazepină alăptarea este posibilă, cu condiția de a se supraveghea apariția unor eventuale reacții adverse la sugăr (de exemplu: somnolență excesivă, reacții cutanate alergice).

Fertilitate

Foarte rar s-au raportat cazuri de afectare a fertilității masculine și/sau spermatogenezei.

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

Capacitatea pacienților de a reacționa poate fi micșorată de carbamazepină, în special la începutul tratamentului sau la ajustarea dozei, determinând amețeli sau somnolență. Prin urmare, se recomandă prudență în cazul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor.

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, precum și la vârstnici, de exemplu, reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie); tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături), cât și reacții cutanate alergice. 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 sistemului nervos central (SNC) pot indica un supradozaj sau o fluctuație semnificativă a concentrațiilor plasmaticice. În aceste cazuri se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmaticice.

Reacțiile adverse sunt clasificate după cum urmează: 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).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie.

Frecvente: eozinofilie, trombocitopenie.

Rare: leucocitoză, deficit de acid folic.

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

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. Aceste manifestări apar în diferite asocieri. 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, edem angioneurotic.

Tratamentul trebuie întrerupt dacă apar astfel de reacții de hipersensibilitate.

Tulburări endocrine

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

Foarte rare: creșterea prolactinei cu sau fără manifestări clinice, cum sunt galactoreea, ginecomastia, 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, creșterea concentrațiilor plasmatice de colesterol, incluzând HDL colesterolul și trigliceridele.

Tulburări psihice

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

Foarte rare: tulburări ale gustului, activarea psihozelor.

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 dizartrie, vorbire neclară), tulburări coreoatetozice, neuropatie periferică, parestezii, slăbiciune musculară și simptome paretice.

Foarte rare: tulburări de gust, sindrom neuroleptic malign.

Tulburări oculare

Foarte rare: cataractă, conjunctivită, glaucom.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tulburări de auz, cum sunt: tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări în percepția poziției.

Tulburări cardiace

Rare: tulburări ale conducerii.

Foarte rare: bradicardie, aritmie, bloc AV cu sincopă, insuficiență cardiacă congestivă.

Tulburări vasculare

Rare: hiper- sau hipotensiune arterială.

Foarte rare: colaps, agravarea bolii coronariene ischemice, tromboflebită, tromboembolism.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Foarte rare: hipersensibilitate pulmonară caracterizată prin febră, dispnee, pneumonită sau pneumonie.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături.

Frecvente: xerostomie.

Mai puțin frecvente: diaree, constipație.

Rare: dureri abdominale.

Foarte rare: glosite, stomatite, pancreatite.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: creșterea gamaglobulinei (datorită inducției enzimactice hepatice), de obicei fără importanță clinică.

Frecvente: creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline.

Mai puțin frecvente: creșterea valorii serice a transaminazelor.

Rare: icter, hepatită colestatică de tip parenchimos (hepatocelulară) sau mixt.

Foarte rare: hepatită granulomatoasă, insuficiență hepatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: reacții alergice cutanate, urticarie care poate fi severă.

Mai puțin frecvente: dermatită exfoliativă și eritrodermie.

Rare: sindrom eritematos asemănător lupusului eritematos, prurit.

Foarte rare: sindrom Stevens-Johnson, epidermoliză toxică, fotosensibilitate, eritem polimorf și nodular, modificări ale pigmentației cutanate, purpură, acnee, hiperhidroză, alopecie, hirsutism.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: artralgi, dureri musculare sau crampe.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: nefrită interstițială, insuficiență renală, disfuncție renală (de exemplu albuminurie, hematurie, oligurie și creșterea uremiei și azotemie), micțiuni frecvente, retenție urinară.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Foarte rare: tulburări sexuale/impotență, spermatogeneză anormală (cu scăderea numărului și/sau motilității spermatozoizilor).

Investigații diagnostice

Foarte rare: hipogammaglobulinemie.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

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

Sistemul nervos central

Tulburări ale stării de conștiență, deprimarea SNC, dezorientare, somnolență, agitație, halucinații, comă, vedere încețoșată, vorbire neclară, dizartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii (în special la copii), tulburări psihomotorii, mioclonie, nistagmus, hipotermie, midriază.

Aparatul respirator

Deprimare respiratorie, edem pulmonar.

Aparatul cardiovascular

Tahicardie, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tulburări de conducere cu lărgirea complexului QRS, sincopă asociată cu stop cardiac.

Tractul gastro-intestinal

Vărsături, greață, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale.

Funcția renală

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

Investigații diagnostice

Hiponatremie, posibil acidoză metabolică, posibil hiperglicemie, creșteri ale creatinin fosfokinazei musculare, leucocitoză, glicozurie și acetonurie.

Tratament

Nu există antidot specific al intoxicației cu carbamazepină.

Abordarea inițială terapeutică este 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, lavaj gastric și administrarea de cărbune activat.

În cazul în care au trecut mai mult de 4 ore de la administrarea medicamentului se recurge la lavaj gastric repetat, mai ales dacă pacientul a consumat și alcool.

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

Deprimarea respiratorie: menținerea permeabilității căilor aeriene; dacă este necesar, intubație endotraheală; respirație artificială; administrare de oxigen.

Hipotensiune arterială: administrare de dopamină sau dobutamină i.v.

Tulburări ale ritmului cardiac: se corectează individual.

Convulsii: administrarea unei benzodiazepine (de exemplu, diazepam) sau unui alt antiepileptic, de exemplu, fenobarbital (cu precauție, datorită riscului de agravare a deprimării respiratorii) sau paraldehidă.

Diazepamul sau barbituricele pot agrava deprimarea respiratorie (în special la copii), hipotensiunea arterială și coma. Barbituricele nu vor fi utilizate dacă pacientul se află în tratament cu antidepresive inhibitoare ale monoaminooxidazei (IMAO).

Hiponatremie (intoxicație cu apă): restricție a consumului de lichide și administrare lentă și cu precauție de soluție de clorură de sodiu 0,9% în perfuzie i.v. Aceste măsuri pot fi utile pentru a preveni afectarea cerebrală.

Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune. Au fost raportate ca fiind ineficiente diureza forțată, hemodializa și dializa peritoneală.

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

Se recomandă monitorizarea respirației, funcției cardiace (ECG), tensiunii arteriale, temperaturii corporale, reflexelor pupilare, funcțiilor renale, timp de câteva zile.

În cazurile în care supradozajul cu carbamazepină este asociat cu administrarea de alcool, antidepresive triciclice, barbiturice sau hidantoine, simptomele și semnele intoxicației acute cu carbamazepina pot fi agravate sau modificate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Ca medicament antiepileptic este indicat în: crizele parțiale (simple și complexe), cu sau fără generalizare secundară; crizele tonico-clonice generalizate (grand mal), precum și formele mixte ale acestor tipuri de crize.

Mecanismul său de acțiune constă în blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente, ceea ce determină scăderea fenomenelor de excitație la nivel nervos central în cazul epilepsiei și diminuarea conducerii impulsului dureros în cazul nevralgiilor.

Ca neurotrop, carbamazepina este eficace în tulburările neurologice, de exemplu în prevenirea acceselor dureroase paroxistice în nevralgia idiopatică și secundară de trigemen. În sindromul de sevraj alcoolic, crește pragul epileptogen scăzut și atenuează simptomele de sevraj (de exemplu: hiperexcitabilitatea, tremorul și mersul ezitant).

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

După administrarea orală carbamazepina se absoarbe lent, dar aproape în totalitate, la nivelul tractului gastro-intestinal, biodisponibilitatea sa fiind cuprinsă între 85-100%, cu variații interindividuale mari.

Absorbția carbamazepinei nu este influențată semnificativ de ingestia alimentelor.

Concentrațiile plasmatice maxime de 0,5 – 25 μg/ml sunt atinse după 4 – 10 ore de la administrarea unei doze unice și după 4 – 6 ore după administrare repetată.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în aproximativ 1 până la 2 săptămâni, în funcție de variațiile individuale ale fiecărui pacient referitoare la autoinducția enzimatică a carbamazepinei și de efectul inductor enzimatic exercitat de către alte medicamente, dar și de starea clinică a pacientului anterioară tratamentului, dozele administrate și durata tratamentului.

Distribuție

Carbamazepina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 70-80%, având un volum de distribuție care variază între 0,8 și 1,9 l/kg.

Forma liberă plasmatică pătrunde rapid în creier și în lichidul cefalorahidian, atingând concentrații mai mici decât cele plasmatice. Concentrațiile de carbamazepină din lapte sunt echivalente cu 25 până la 60% din concentrația plasmatică a substanței active.

Carbamazepina traversează bariera fetoplacentară și se acumulează în țesuturile fetale, în special în ficat și rinichi. Se excretă în lapte.

Metabolizare

Metabolizarea carbamazepinei se realizează la nivelul ficatului prin oxidare enzimatică, rezultând trei metaboliți principali: 10, 11 epoxid – carbamazepina, 10, 11-dihidrodihidroxil-carbamazepină și 9-hidroxi-metil-10 carbamilacridan.

Citocromul P 450 3A4 este principala enzimă izoformă responsabilă de obținerea metabolitului farmacologic activ 10,11-epoxid carbamazepină. 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan reprezintă metabolitul secundar, care rezultă în urma metabolizării pe această cale. După administrarea orală a unei doze unice de carbamazepină, aproximativ 30% se elimină urinar sub formă de metaboliți obținuți prin intermediul căii epoxid.

Alte căi importante de metabolizare a carbamazepinei generează diferiți compuși monohidroxiilați, precum și N-glucuronida carbamazepinei, care rezultă prin metabolizarea pe calea izoenzimei UGT2B7.

Singurul metabolit activ farmacologic este 10, 11- epoxid – carbamazepină, responsabil de unele reacții adverse. Metabolitul activ este ulterior metabolizat și excretat prin urină sub formă glucuronoconjugată.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a carbamazepinei este în medie de 36 ore după administrarea orală a unei doze unice și scade la aproximativ 15 – 24 ore după administrarea unor doze repetate datorită autoinducției enzimatice prin intermediul monooxigenazei hepatice.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente inductoare enzimatic (cum sunt fenitoină, fenobarbital), determină scăderea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbamazepinei la 9 – 10 ore.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a metabolitului 10, 11- epoxid – carbamazepină după administrarea orală a unei doze unice de carbamazepină este de aproximativ 6 ore.

La nivel plasmatic s-a observat că raportul dintre 10, 11- epoxid – carbamazepină/ carbamazepină crește în funcție de vârsta pacientului, la copii cu vârsta până la 1 an fiind de 0,44, iar la copii cu vârsta cuprinsă între 10 – 15 ani raportul este de 0,18.

După administrarea orală a unei doze unice de 400 mg carbamazepină, 72% din doză se excretă în urină și 28% în fecale. Aproximativ 2% din doza administrată se regăsește în urină sub formă nemodificată și aproximativ 1% sub formă de epoxi-10,11, metabolitul activ din punct de vedere farmacologic

Caracteristici speciale ale pacienților

Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru considerate ca “interval terapeutic” variază considerabil de la un individ la altul; pentru majoritatea pacienților s-a raportat un interval terapeutic cuprins între 4 și 12 μg/ml corespunzător la 17-20 μmol/l. Concentrațiile plasmatice ale 10,11-epoxid carbamazepină (metabolit farmacologic activ) sunt de aproximativ 30 % din concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei.

Datorită eliminării crescute de carbamazepină, copiii pot necesita doze mai mari (în mg/kg) decât adulții pentru a menține concentrațiile plasmatice terapeutice.

Nu există dovezi cu privire la afectarea farmacocineticii carbamazepinei la vârstnici comparativ cu adulții tineri.

La pacienții cu insuficiență hepatică sau renală nu sunt date disponibile privind proprietățile farmacocinetice ale carbamazepinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

În administrare orală, DL₅₀ este de 3850-4025 mg carbamazepină/kg, la șobolani și de 1100-3750 mg carbamazepină/kg, la șoareci.

În administrare orală, DL₅₀ este de 1500-2680 mg carbamazepină/kg, la iepuri și de 920 mg carbamazepină/kg, la cobai.

La șobolani cărora li s-a administrat carbamazepină timp de doi ani, incidența tumorilor hepatice a fost crescută. Până în prezent, nu se cunoaște semnificația acestor descoperiri privitor la administrarea carbamazepinei la om. Carbamazepina nu a prezentat acțiune mutagenă în cadrul studiilor de mutagenitate efectuate la mamifere și bacterii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină
Croscarmeloză sodică

Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 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
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 100 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

A.C. HELCOR PHARMA SRL
Str. Dr. Victor Babeș, nr 50, Baia Mare
Jud. Maramureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12641/2019/01-02-03

12642/2019/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2019