

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

CARBAMAZEPINĂ ARENA 200 mg comprimate

CARBAMAZEPINĂ ARENA 400 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

CARBAMAZEPINĂ ARENA 200 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carbamazepină 200 mg.

CARBAMAZEPINĂ ARENA 400 mg comprimate

Fiecare comprimat conține carbamazepină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

CARBAMAZEPINĂ ARENA 200 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, inscripționate cu două șanțuri mediane perpendiculare pe una din fețe, cu diametru de 9 mm, de culoare albă sau aproape albă

CARBAMAZEPINĂ ARENA 400 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, inscripționate cu o linie mediană pe una din fețe, cu diametru de 13 mm, de culoare albă sau aproape albă.

Linia mediană nu are rol 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 micul rău epileptic (petit mal) și convulsiile mioclonice. În plus, unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor care poate surveni la pacienții cu absențe atipice.

4.2 Doze și mod de administrare

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

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 eficace a carbamazepinei este cuprinsă între 4 și 12 micrograme/ml.

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

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

Dacă medicul nu prescrie altfel, se recomandă următoarea posologie:

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 eficace poate ajunge la 1600 mg sau chiar 2000 mg carbamazepină pe zi.

Doza de întreținere eficace 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 eficace este 400-800 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 Carbamazepină Arena, 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 glosfaringian

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 Carbamazepină Arena 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 antidepresive triciclice: amitriptilina, desipramina, imipramina, protriptilina, nortriptilina sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular.

Antecedente de mielosupresie.

Antecedente de porfirie acută intermitentă.

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

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 caucasiană, 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 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 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 numărătoarea 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 ușoară 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, sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell (necroliza epidermică toxică), tratamentul trebuie întrerupt imediat. Carbamazepina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu convulsii mixte, care includ absențe tipice sau atipice. În toate aceste stări, carbamazepina poate exacerba convulsiile. În cazul exacerbării 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.). Pot apare reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și oxcarbazepină la aproximativ 25 – 30 % din pacienți.

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 causală 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 plasmatice 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 avută 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 plasmatice 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 plasmatice ale carbamazepinei trebuie monitorizate.

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

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente administrate concomitent

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

Dozele următoarelor medicamente ar putea necesita ajustări în funcție de situația clinică: 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), gestrionă, tibolonă, toremifen, teofilină, anticoagulante orale (warfarină), lamotrigină, tiagabină, topiramat, antidepressive triciclice

(de exemplu: imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină), clozapină, oxcarbazepină, olanzapină, itraconazol și risperidonă.

S-au raportat atât creșteri, cât și scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii induse de carbamazepină. În cazuri rare, concentrațiile plasmatice 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 plasmatice 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 acesteia nu este recomandată în asociere cu inhibitori de monoaminooxidază (MAO); se recomandă ca la inițierea tratamentului cu carbamazepină, administrarea de inhibitori de monoaminooxidază (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 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile gravide care au epilepsie va 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.

Carbamazepina se excretă în laptele matern (aproximativ 25-60% din concentrația plasmatică). Trebuie evaluate avantajele alăptării la sân comparativ cu probabilitatea mică de apariție a reacțiilor adverse la sugar.

În timpul tratamentului cu carbamazepină alăptarea este posibilă, cu condiția de a se supraveghea apariția unor eventuale reacții adverse la sugar (de exemplu: somnolență excesivă, reacții cutanate alergice).

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 plasmatiche. În aceste cazuri se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatiche.

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 cardiace

Rare: tulburări ale conducerii; foarte rare: bradicardie, aritmie, bloc AV cu sincopă, insuficiență cardiacă congestivă.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: leucopenie.

Frecvente: eozinofilie, trombocitopenie.

Rare: leucocitoză, limfadenopatie, deficit de acid folic.

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică, eritroblastopenie, anemie megaloblastică, porfirie acută intermitentă, reticulocitoză, posibil, anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate.

Frecvente: cefalee, diplopie, tulburări de acomodare (de exemplu, înțețoșarea 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.

Tulburări oculare

Foarte rare: opacifierea cristalinului, conjunctivită.

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări în percepția poziției.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

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

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente: greață, vărsături.

Frecvente: uscăciunea gurii.
Mai puțin frecvente: diaree sau constipație.
Rare: dureri abdominale.
Foarte rare: glosite, stomatite, pancreatite.

Tulburări renale și ale căilor urinare

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

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, transpirație, căderea părului. Foarte rar, s-au raportat cazuri de hirsutism, dar nu s-a stabilit în mod clar o relație de cauzalitate.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: artralgi, dureri musculare sau crampe.

Tulburări endocrine

Frecvente: 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 metabolice și de nutriție

Frecvente: edeme, retenție hidrică, creștere în greutate.

Tulburări vasculare

Rare: hiper-sau hipotensiune arterială; foarte rar: colaps, agravarea unor coronaropatii, tromboflebită, tromboembolism.

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 hepatobiliare

Foarte frecvente: creșterea gamaglobulinei (datorită inducției enzimatiche hepatice), de obicei fără importanță clinică.
Frecvente: creșterea valorii serice a fosfatazei alcaline.
Mai puțin frecvente: creșterea valorii serice a transaminazelor.
Rare: icter, hepatită colestatică de tip parenchimatous (hepatocelulară) sau mixt.
Foarte rare: hepatită granulomatoasă, insuficiență hepatică.

Tulburări ale aparatul genital și sânului

Foarte rare: tulburări sexuale/impotență.

Tulburări psihice

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

Foarte rare: tulburări ale gustului, activarea psihozelor.

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

Agentia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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 monoaminoxidazei (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 eliptogen 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

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 de ingestia alimentelor.

Concentrațiile plasmatiche 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.

Se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 70-80%, având un volum de distribuție de 1,4 l/kg. Forma liberă plasmatică pătrunde rapid în creier și în lichidul cefalorahidian, atingând concentrații mai mici decât cele plasmatiche.

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

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

Carbamazepina este un inductor enzimatic al citocromului P 450, putând să își inducă propria metabolizare. Acest fenomen este responsabil de reducerea timpului de înjumătățire după administrarea dozelor repetate.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbamazepinei este în medie de 36 ore după administrarea unei doze unice și scade la aproximativ 15 ore în condițiile tratamentului cronic datorită autoinducției enzimatice.

Administrarea concomitent cu substanțe inductoare metabolice (fenitoina, fenofibrat) determină scăderea timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare al carbamazepinei la 9 – 10 ore.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al 10, 11- epoxid – carbamazepină este de aproximativ 15 – 20 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.

Carbamazepina este eliminată prin urină sub forma metabolizată (72 % din doza administrată), dar și sub forma nemetabolizată (1 – 2 %). Aproximativ 28 % se elimină pe calea biliară, prin materiile fecale.

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

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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb
Celuloză microcristalină PH 101
Talc
Povidonă K 30
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

CARBAMAZEPINĂ ARENA 200 mg comprimate
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.

CARBAMAZEPINĂ ARENA 400 mg comprimate
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

ARENA GROUP S.A.
Str. Ștefan Mihăileanu, nr 31, sector 2, București, cod 024022, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12928/2020/01-02-03
12929/2020/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2020

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