

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carbamazepină Terapia 200 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține carbamazepină 200 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, cu suprafețe plate, aspect uniform și diametrul de 9 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Epilepsie - convulsii generalizate tonico-clonice și convulsii parțiale.

De obicei, Carbamazepină Terapia nu este eficace în absențe (petit mal) și în tratamentul convulsiilor mioclonice. Mai mult, dovezile anecdotice sugerează că exacerbarea convulsiilor poate apărea la pacienții cu absențe atipice.

Durerea paroxistică a nevralgiei trigeminale.

Pentru profilaxia psihozei maniaco-depresivă la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Carbamazepină Terapia se administrează pe cale orală, de obicei în două sau trei doze divizate. Carbamazepină Terapia poate fi administrată în timpul, după sau între mese, cu puțin lichid de exemplu un pahar de apă.

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

### Epilepsie

Doza de carbamazepină trebuie ajustată în funcție de nevoile fiecărui pacient pentru un control adecvat al convulsiilor. Determinarea concentrațiilor plasmatică poate ajuta în stabilirea dozei optime. În tratamentul epilepsiei, doza de carbamazepină necesită, de regulă, concentrații plasmatică totale de carbamazepină de aproximativ 4 până la 12 micrograme/ml (17 până la 50 micromoli/litru) (vezi pct. 4.4).

### Adulți

Se recomandă să se utilizeze o schemă de doze în creștere treptată și aceasta să fie ajustată pentru a se individualiza pentru fiecare pacient.

Carbamazepina trebuie administrată în mai multe doze divizate, deși se recomandă inițial 100-200 mg o dată sau de două ori pe zi. Aceasta poate fi urmată de o creștere gradată până când se obține cel mai bun răspuns, adesea 800-1200 mg pe zi. În unele cazuri, poate fi necesară 1600 mg sau chiar 2000 mg pe zi.

### Vârstnici (65 ani sau peste)

Din cauza interacțiunilor dintre medicamente, doza de Carbamazepină Terapie trebuie selectată cu precauție la pacienții vârstnici.

### Copii și adolescenți

Se recomandă să se utilizeze o schemă de doze în creștere treptată și aceasta să fie ajustată pentru a se individualiza pentru fiecare pacient.

Doza uzuală este de 10-20 mg/kg greutate corporală administrată zilnic în mai multe doze divizate.

Comprimatele de Carbamazepină Terapie nu sunt recomandate copiilor foarte mici.

Între 5-10 ani: 400-600 mg carbamazepină pe zi (2-3 x 200 mg comprimate pe zi, de administrat în doze divizate).

Între 10-15 ani: 600-1000 mg carbamazepină pe zi (3-5 x 200 mg comprimate pe zi, de administrat în mai multe doze divizate).

Peste 15 ani: 800-1200 mg carbamazepină pe zi (la fel ca doza recomandată pentru adulți).

### Doza maximă recomandată

Până la vârsta de 6 ani: 35 mg/kg/zi

Între 6-15 ani: 1000 mg/zi

Peste 15 ani: 1200 mg/zi.

Ori de câte ori este posibil medicamentele antiepileptice trebuie prescrise în monoterapie, dar dacă este utilizat în politerapie, se recomandă același mod de creștere a dozelor.

Când Carbamazepină Terapie este adăugată unei terapii antiepileptice existente acest lucru trebuie făcut gradat, menținând sau dacă este necesar, adaptând doza celorlalte antiepileptice (vezi pct. 4.5).

### Nevralgia de trigemen

Doza inițială se crește lent la 200-400 mg pe zi până când se obține dispariția durerii (în mod normal la 200 mg de 3-4 ori pe zi). La majoritatea pacienților, o doză de 200 mg de 3 sau 4 ori pe zi este suficientă pentru a menține o stare fără durere. În unele cazuri, pot fi necesare doze zilnice de 1600 mg carbamazepină. Cu toate acestea, odată ce durerea este în remisiune, doza trebuie redusă treptat până la cea mai mică doză de întreținere. Doza maximă recomandată este de 1200 mg/zi. Când s-a obținut ameliorarea durerii, trebuie făcute încercări de întrerupere treptată a tratamentului, până când are loc o altă criză.

#### Vârstnici (65 ani sau peste)

##### Doze în nevralgia de trigemen

Din cauza interacțiunilor dintre medicamente și a farmacocineticii diferite a medicamentelor antiepileptice, doza de Carbamazepină Terapia trebuie selectată cu precauție la pacienții vârstnici.

La pacienții vârstnici, se recomandă o doză inițială de 100 mg de două ori pe zi. Doza inițială de 100 mg de două ori pe zi trebuie crescută treptat până când durerea dispare (în mod normal, la 200 mg de 3 până la 4 ori pe zi). Doza trebuie apoi scăzută treptat până la cel mai mic nivel de menținere posibil. Doza maximă recomandată este de 1200 mg/zi. După ce durerea a fost îndepărtată, trebuie încercată treptat o încetare a tratamentului până când are loc o altă criză.

##### Pentru profilaxia psihozei depresive maniacale la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu

Se administrează o doză inițială de 400 mg pe zi, în doze divizate, crescând treptat până când simptomele sunt controlate sau se ajunge la un total de 1600 mg administrate în doze divizate. Intervalul obișnuit de doze este de 400-600 mg pe zi, administrate în doze divizate.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Insuficiență renală / Insuficiență hepatică

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la carbamazepină, la medicamente înrudite structural (de exemplu antidepresive triciclice) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu bloc atrioventricular, antecedente de mielosupresie, antecedente de porfirii hepatice (de exemplu porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanea tardă).

Utilizarea Carbamazepină Terapia este contraindicată în asociere cu inhibitori de monoaminooxidază (IMAO) (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Atenționări**

Agranulocitoza și anemia aplastică au fost asociate cu carbamazepină; totuși, datorită incidenței scăzute a acestor condiții, estimări semnificative privind riscurile, sunt greu de obținut în cazul carbamazepinei. Riscul global pentru populația generală netratată, a fost estimat la 4,7 persoane la un milion per an pentru agranulocitoză și 2 persoane la un milion per an pentru anemia aplastică.

Scăderea numărului plachetelor sau leucocitelor apare ocazional până la frecvent în asociere cu carbamazepină. De aceea, înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma completă

inclusiv determinarea numărului plachetelor și dacă este posibil, a reticulocitelor și a fierului plasmatic pentru determinarea valorilor inițiale și apoi se vor repeta periodic.

Pacienții și rudele acestora trebuie să cunoască semnele și simptomele toxice inițiale ale potențialelor probleme hematologice, precum și simptomele reacțiilor dermatologice sau hepatice.

Dacă apar reacții precum febra, dureri în gât, erupții cutanate, ulceratii ale mucoasei bucale, învinețire ușoară, hemoragie peteșială sau purpură, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant.

Dacă numărul de leucocite sau numărul de plachete este scăzut sau scade în timpul tratamentului, hemoleucograma completă trebuie strict monitorizată, ca și starea generală a pacientului (vezi pct 4.8). Cu toate acestea, tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt dacă pacientul dezvoltă leucopenie care este severă, progresivă sau însoțită de manifestări clinice, de exemplu febră sau durere în gât. Carbamazepina trebuie întreruptă dacă apare orice semn semnificativ al deprimării medulare.

#### Funcția hepatică

Trebuie efectuate o evaluare inițială înainte de începerea tratamentului și evaluări periodice ale funcției hepatice, în special la pacienții cu antecedente de afectare hepatică și la pacienții vârstnici. Medicamentul trebuie întrerupt imediat în cazul agravării disfuncției hepatice sau în cazul unei afecțiuni hepatice active.

La pacienții cărora li se administrează carbamazepină unele teste ale funcției hepatice pot fi găsite ca fiind anormale, în special gama glutamil transferază. Acest lucru se datorează probabil inducției enzimatică hepatice. Inducția enzimatică poate produce, de asemenea, creșteri modeste ale fosfatazei alcaline. Aceste creșteri ale capacității de metabolizare hepatică nu sunt o indicație pentru retragerea carbamazepinei.

Reacțiile hepatice severe la carbamazepină apar foarte rar. Dezvoltarea semnelor și simptomelor disfuncției hepatice sau a bolii hepatice active trebuie evaluată urgent și tratamentul cu carbamazepină trebuie oprit până la rezultatul evaluării.

#### Ideația și comportamentul suicidar

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

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

#### Reacții dermatologice grave

Foarte rar au fost raportate reacții dermatologice grave, inclusiv necroliza epidermică toxică (NET; cunoscută și sub denumirea de sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson (SJS) la administrarea de carbamazepină. Pacienții cu reacții dermatologice grave pot necesita spitalizare deoarece aceste condiții pot periclita viața pacientului și pot fi fatale. Majoritatea cazurilor de SJS/TEN apar în primele luni de tratament cu carbamazepină. Se estimează că aceste reacții apar la 1 până la 6 din 10000 de noi utilizatori din țări cu populații preponderent caucaziene. Dacă semnele și simptomele sugerează o reacție adversă

severă dermatologică (de exemplu sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell), carbamazepina trebuie întreruptă imediat.

#### Reacții cutanate

În timpul tratamentului cu carbamazepină au fost raportate reacții cutanate grave și uneori letale, incluzând necroliza epidermică toxică (TEN) și sindromul Stevens-Johnson (SJS). Se estimează că aceste reacții apar la 1-6 din 10 000 de utilizatori noi în țările cu populație preponderent caucaziană, dar riscul în unele țări asiatice este estimat a fi de aproximativ 10 ori mai mare.

Există dovezi din ce în ce mai pregnante ale rolului diferitelor alele HLA în ce privește predispunerea pacienților la reacții adverse mediate de sistemul imunitar (vezi pct. 4.2).

#### Asocierea cu HLA-B\*1502 - la populația de origine chineză Han, Thai și alte populații asiatice

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

Există câteva date care sugerează un risc crescut de TEN/SJS grave asociate carbamazepinei la alte populații asiatice. Datorită prevalenței acestei alele la alte populații asiatice (de exemplu, peste 15% în Filipine și Malaezia), poate fi luată în considerare testarea genetică a populațiilor cu risc pentru prezența HLA-B \* 1502.

Prevalența alelei HLA-B \* 1502 este neglijabilă la populațiile de origine europeană, populații africane, unele populații hispanice și la japonezi și coreeni (<1%).

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

Există unele date care sugerează că HLA-A\* 3101 este asociat cu un risc crescut de reacții adverse cutanate induse de carbamazepină, inclusiv SJS, TEN, erupție cutanată cu eozinofilie (DRESS) sau pustuloză exantematoasă acută generalizată mai puțin severă (AGEP) și erupție cutanată maculopapulară (vezi pct. 4.8) la persoanele de origine europeană și japonezi.

Frecvența alelei HLA-A\*3101 variază mult între populațiile de diverse etnii. Prevalența alelei HLA-A\*3101 este de aproximativ 2 până la 5% din populațiile europene și la aproximativ 10% din populația japoneză.

Prezența alelei HLA-A\* 3101 poate crește riscul de reacții cutanate induse de carbamazepină (majoritatea mai puțin severe) de la 5,0% la populația generală la 26,0% la subiecții cu ascendență din Europa de Nord, în timp ce absența acesteia poate reduce riscul de la 5,0% la 3,8%.

Nu există date suficiente care să susțină o recomandare pentru screeningul HLA-A\* 3101 înainte de a începe tratamentul cu carbamazepină.

Dacă se știe că pacienții de origine europeană sau de origine japoneză sunt pozitivi pentru alela HLA-A\* 3101, se poate lua în considerare utilizarea carbamazepinei dacă se crede că beneficiile depășesc riscurile.

#### Alte reacții dermatologice

Pot apărea, de asemenea, reacții cutanate ușoare, cum ar fi exantem macular sau maculopapular izolat, care sunt în general tranzitorii și nu sunt primejdioase. De obicei, ele dispar în câteva zile sau săptămâni, fie în timpul continuării tratamentului sau după scăderea dozei. Totuși, deoarece pot fi dificil de diferențiat primele semne ale unor reacții cutanate mai grave de reacții moderate tranzitorii, pacientul trebuie menținut sub supraveghere atentă.

Nu s-a constatat că alela HLA-B\* 1502 prezice riscul reacțiilor cutanate adverse mai puțin severe la carbamazepină, cum ar fi sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante sau erupție cutanată non-gravă (erupție maculopapulară).

### Hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate tranzitorii determinate de medicament, însoțite de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reactivarea HHV6 asociată cu DRESS, o reacție întârziată de hipersensibilitate multi-organ, însoțită de febră, erupții cutanate tranzitorii, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, valori anormale ale funcției hepatice și sindromul ductului biliar dispărut (distrugerea și dispariția căilor biliare intrahepatice), care pot apărea în diverse combinații. Pot fi afectate și alte organe (de exemplu, plămâni, rinichi, pancreas, miocard, colon) vezi pct. 4.8.

În general, dacă apar semne și simptome caracteristice reacțiilor alergice, carbamazepina trebuie oprită imediat.

Pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate la carbamazepină trebuie informați că aproximativ 25% până la 30% dintre acești pacienți pot prezenta reacții de hipersensibilitate la administrarea oxcarbazepinei.

Pot să apară reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și medicamente antiepileptice aromatice (de exemplu, fenitoină, primidonă și fenobarbital).

### Convulsii

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, carbamazepina trebuie întreruptă.

O creștere a frecvenței convulsiilor poate apărea la trecerea de la formele orale la supozitoare.

### Reducerea dozelor și efecte ale întreruperii tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepină poate precipita crizele convulsive, prin urmare administrarea carbamazepinei trebuie încetată treptat.

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

### Femei aflate la vârsta fertilă

Carbamazepina poate dăuna fătului dacă este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscurile de malformații congenitale majore și de alte efecte adverse (vezi punctul 4.6).

Carbamazepina este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, luându-se în considerare cu atenție opțiunile alternative adecvate de tratament.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie pe deplin informate cu privire la riscul potențial asupra fătului în cazul în care iau carbamazepină în timpul sarcinii.

Înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină la femeile aflate la vârsta fertilă, trebuie avută în vedere efectuarea unui test de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după încetarea acestuia. Datorită inducției enzimaticе, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale și, de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente (vezi punctele 4.5 și 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la necesitatea de a se consulta cu medicul de îndată ce intenționează să rămână gravide, pentru a discuta trecerea la tratamente alternative înainte de concepție și înainte de întreruperea utilizării metodei contraceptive (vezi punctul 4.6).

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să se adreseze imediat medicului lor dacă rămân gravide sau consideră că pot fi gravide și iau carbamazepină.

#### Reacții endocrine

S-au raportat mici sângerări la pacientele care au utilizat carbamazepină concomitent cu contraceptive hormonale. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de către carbamazepină iar pacientele cu potențial fertil trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea formelor contraceptive alternative pe durata tratamentului cu carbamazepină.

Pacienții la care se administrează carbamazepină și care necesită contracepție hormonală trebuie să primească un preparat care conține nu mai puțin de 50μg estrogen sau trebuie luată în considerare utilizarea unei metode contraceptive non-hormonale alternative.

#### Monitorizarea concentrațiilor plasmaticе

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

- creșterea bruscă și semnificativă a frecvenței crizelor (se recomandă 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).

#### Precauții

Carbamazepină Terapia trebuie prescrisă numai după o estimare critică a raportului beneficiu-risc și se recomandă supravegherea strictă a pacienților cu antecedente de afecțiuni cardiace, hepatice sau renale, a

celor cu reacții adverse hematologice la alte medicamente sau care au urmat tratament cu Carbamazepină  
Terapia și l-au întrerupt.

Se recomandă analiza inițială și periodică completă a urinei și determinările ureei.

#### Hiponatremie

Se cunoaște că hiponatremia este asociată cu administrarea carbamazepinei. La pacienții cu boli renale preexistente, asociate cu concentrații scăzute de sodiu sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad concentrația de sodiu (de exemplu, diuretice, medicamente asociate cu secreția inadecvată de ADH), concentrațiile plasmatice ale sodiului trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină. Ulterior, concentrațiile plasmatice ale sodiului trebuie măsurate după aproximativ două săptămâni și apoi la intervale lunare în primele trei luni de tratament sau în funcție de nevoile clinice. Acești factori de risc se pot aplica mai ales la vârstnici. Dacă se observă apariția hiponatremiei, restricționarea consumului de apă este o contramăsură adecvată dacă aceasta este clinic indicată.

#### Hipotiroidism

Carbamazepina poate reduce concentrațiile plasmatice ale hormonilor tiroidieni prin inducție enzimatică care necesită creșterea dozei tratamentului de înlocuire cu hormoni tiroidieni la pacienții cu hipotiroidism. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene pentru ajustarea dozei tratamentului tiroidian de înlocuire.

#### Reacții anticolinergice

Carbamazepina are o slabă acțiune anticolinergică. De aceea pacienții cu presiune intraoculară crescută și retenție urinară trebuie supravegheați cu atenție în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

#### Reacții psihice

Trebuie luată în considerare posibilitatea activării unei psihoze latente iar la pacienții vârstnici apariția confuziei sau a agitației.

#### Interacțiuni

Administrarea inhibitorilor CYP3A4 sau a inhibitorilor hidrolazei epoxidice în asociere cu carbamazepină poate induce apariția reacțiilor adverse (creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei, respectiv ale 10,11-epoxid carbamazepinei). Doza de carbamazepină trebuie ajustată ca atare și/sau concentrațiile plasmatice monitorizate.

Administrarea inductorilor CYP3A4 în asociere cu carbamazepina poate scădea concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei și efectul terapeutic al acesteia în timp ce încetarea administrării inductorului CYP3A4 poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale carbamazepinei. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei de carbamazepină.

Carbamazepina este un inductor potent al CYP3A4 și al altor sisteme enzimatice hepatice de fază I și fază II și, prin urmare, scade concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt, în principal, metabolizate de CYP3A4 prin inducerea metabolizării acestora. Vezi pct. 4.5.

Pacientele cu potențial fertil trebuie avertizate cu privire la faptul că administrarea concomitentă a carbamazepinei împreună cu contraceptive hormonale poate face inefficient acest tip de contraceptive (vezi pct. 4.5 și 4.6). Formele alternative non-hormonale de contracepție sunt recomandate când se administrează carbamazepină.

#### Căderi



Tratamentul cu carbamazepină a fost asociat cu ataxie, amețeli, somnolență, hipotensiune arterială, stare confuzională, sedare (vezi pct. 4.8) care pot duce la căderi și, în consecință, fracturi sau alte leziuni. Pentru pacienții cu boli, afecțiuni sau medicamente care ar putea exacerba aceste efecte, evaluarea completă a riscului de cădere trebuie luată în considerare recurent pentru pacienții tratați pe termen lung cu carbamazepină.

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

Citocromul P450 3A4 (CYP3A4) este principala enzimă ce catalizează formarea metabolitului activ 10,11-epoxid carbamazepină. Administrarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori ai CYP3A4 poate determina o creștere a concentrației plasmatice de carbamazepină, care ar putea determina reacții adverse. Administrarea în asociere cu inductori ai CYP3A4 poate crește rata de metabolizare a carbamazepinei, ceea ce determină o scădere potențială a concentrației plasmatice de carbamazepină și a efectului terapeutic.

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

Carbamazepina este un puternic inductor al CYP3A4 și ale altor sisteme enzimatiche hepatice de fază I și fază II și, din această cauză, poate scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A4 administrate în asociere, prin inducerea metabolismului acestora.

A fost identificată hidrolaza microzomal epoxidică umană ca fiind enzima responsabilă cu formarea derivatului 10,11-transdiol din 10,11-epoxid carbamazepină. Administrarea concomitentă de inhibitori ai hidrolazei microzomal epoxidice umane poate conduce la concentrații plasmatice crescute de 10,11-epoxid carbamazepină.

#### ***Interacțiuni care conduc la o contraindicație***

Este contraindicată utilizarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori de monoamonoxidază (IMAO); înaintea administrării carbamazepinei, tratamentul cu IMAO trebuie oprit cu cel puțin 2 săptămâni înainte sau mai mult, dacă situația clinică permite (vezi pct. 4.3).

#### ***Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei***

Deoarece concentrațiile plasmatice ridicate de carbamazepină pot determina reacții adverse (de exemplu amețeli, somnolență, ataxie, diplopie) tratamentul cu carbamazepină trebuie ajustat corespunzător și/sau trebuie monitorizate concentrațiile plasmatice, atunci când este administrat concomitent cu substanțele enumerate mai jos:

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: dextropropoxifen;
- Androgeni: danazol;
- Antibiotice: antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină), ciprofloxacina;
- Antidepresive: fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, trazodon;
- Antiepileptice: vigabatrin;
- Antifungice: azoli (de exemplu itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). Pot fi recomandate anti-convulsivante alternative la pacienții tratați cu voriconazol sau itraconazol.
- Antihistaminice: loratadină;
- Antipsihotice: olanzapină;
- Antituberculoase: izoniazidă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul HIV (de exemplu, ritonavir);
- Inhibitori ai anhidrazei carbonice: acetazolamidă;

- Medicamente cardiovasculare: diltiazem, verapamil;
- Medicamente gastrointestinale: posibil cimetidină, omeprazol;
- Alte interacțiuni: suc de grapefruit, nicotinamidă (numai în doze mari).

### ***Medicamente care pot crește nivelul plasmatic al metabolitului activ 10,11-epoxid carbamazepina***

Deoarece nivelul plasmatic crescut al 10,11-epoxid carbamazepinei poate determina reacții adverse (de exemplu: amețeli, somnolență, ataxie, diplopie), doza de carbamazepină trebuie ajustată corespunzător, și/sau concentrațiile plasmatice trebuie monitorizate la administrarea concomitentă cu substanțele descrise mai jos:

Antiepileptice: quetiapină, progabidă, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă, primidonă, brivaracetam.

### ***Medicamente care pot scădea concentrația plasmatică a carbamazepinei***

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

- Antiepileptice: oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (pentru a evita intoxicația cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrației plasmatice a fenitoinii până la 13 micrograme/ml înainte de adăugarea carbamazepinei la tratament) și fosfenitoină, primidon, și deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam;
- Antineoplazice: cisplatin sau doxorubicin;
- Antituberculoase: rifampicină;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiastmatice: teofilină, aminofilină;
- Medicamente dermatologice: isotretinoin;
- Alte interacțiuni: 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 ajustarea la cerințele clinice:

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: buprenorfină, metadonă, paracetamol (administrarea pe termen lung a carbamazepinei și a paracetamol (acetaminofen) poate fi asociată cu hepatotoxicitate), tramadol;
- Antibiotice: doxiciclină, rifabutin;
- Anticoagulante: anticoagulante administrate oral (de exemplu warfarină, rivaroxaban, dabigatran, apixaban și edoxaban);
- Antidepresive: bupropion, citalopram, mianserin, sertralină, trazodonă, antidepresive triciclice (de exemplu imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramine).
- Antiemetice: aprepitant;
- Antiepileptice: clobazam, clonazepam, etosuximid, lamotrigină, eslicarbazepină, oxcarbazepină, primidon, tiagabin, topiramat, acid valproic, zonisamid. Pentru a evita intoxicația cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrației plasmatice a fenitoinii până la 13 micrograme /ml înainte de adăugarea carbamazepinei la tratament. Au existat rare raportări ale creșterilor concentrațiilor plasmatice ale mefenitoinii.
- Antifungice: itraconazol; voriconazol. Anti-convulsivantele alternative pot fi recomandate la pacienții tratați cu voriconazol sau itraconazol;
- Antihelmintice: albendazol;
- Antineoplazice: imatinib, ciclofosfamidă, lapatinib, temsirolimus;
- Antipsihotice: clozapină, haloperidol și bromperidol, olanzapină, quetiaprină, risperidonă,

- aripiprazol, paliperidonă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul HIV (de exemplu, indinavir, ritonavir, saquinavir);
- Anxiolitice: alprazolam;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiastmatice: teofilină;
- Contraceptive: contraceptive hormonale (trebuie avute în vedere metode contraceptive alternative);
- Medicamente cardiovasculare: blocante ale canalelor de calciu (grupa dihidropiridinei, de exemplu felodipină); digoxin, simvastatin, atorvastatin, lovastatin, cerivastatin, ivabradină;
- Corticosteroizi: de exemplu prednisolon, dexametazonă.
- Medicamente utilizate pentru tratarea disfuncției erectile: tadalafil;
- Imunosupresoare: ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus;
- Medicamente tiroidiene: levotiroxină;
- Alte interacțiuni cu medicamente: medicamente care conțin estrogen și/sau progesteron.

### ***Asocieri care pot fi luate în considerare***

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a levetiracetamului a fost raportată ca determinând creșterea toxicității induse de carbamazepină.

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a izoniazidei a fost raportată ca determinând creșterea hepatotoxicității induse de izoniazidă.

Combinăția de litiu și carbamazepină poate determina neurotoxicitate crescută, în ciuda concentrațiilor plasmatiche de litiu care se încadrează în domeniul terapeutic. Utilizarea combinată a carbamazepinei cu metoclopramidă sau calmante majore, de exemplu haloperidol, tioridazina, poate duce, de asemenea, la o creștere a efectelor secundare neurologice.

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

Carbamazepina poate antagoniza efectele miorelaxantelor nedepolarizante (de exemplu, pancuronium). Ar putea fi necesară o creștere a dozei acestora, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru o recuperare mai rapidă din blocajul neuromuscular.

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

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei cu anticoagulante orale cu acțiune directă (rivaroxaban, dabigatran, apixaban și edoxaban) poate duce la reducerea concentrațiilor plasmatiche de anticoagulante orale cu acțiune directă, care prezintă riscul de tromboză. Prin urmare, dacă este necesară o utilizare concomitentă, se recomandă o monitorizare mai atentă a semnelor și simptomelor trombozei.

### ***Interferența cu testele serologice***

Carbamazepina poate conduce la concentrații fals pozitive ale perfenazinei în cadrul analizei HPLC din cauza interferenței.

Carbamazepina și metabolitul său 10,11-epoxid pot conduce la concentrații fals pozitive ale antidepresivelor triciclice în cadrul metodei de imunotestare polarizată cu tehnologie fluorescentă.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

### *Sarcina*

#### **Riscul asociat medicamentelor antiepileptice în general**

Femeile aflate la vârsta fertilă care urmează tratament antiepileptic, în special femeile care intenționează să rămână gravide și femeile gravide, trebuie să primească recomandări medicale de specialitate cu privire la riscurile potențiale pentru făt, determinate atât de convulsii, cât și de tratamentul antiepileptic. Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente antiepileptice (MAE) trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave asupra femeii și fătului.

Monoterapia este preferată pentru tratamentul epilepsiei în timpul sarcinii, de câte ori este posibil, deoarece terapia cu mai multe antiepileptice ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de medicația antiepileptică asociată.

#### **Riscuri legate de carbamazepină**

Carbamazepina traversează placenta la om. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscurile de malformații congenitale și alte efecte adverse asupra dezvoltării. La om, expunerea la carbamazepină în timpul sarcinii este asociată cu o frecvență a malformațiilor majore de 2-3 ori mai mare decât cea a populației generale, care are o frecvență de 2-3%. La descendenții femeilor care au folosit carbamazepină în timpul sarcinii au fost raportate malformații precum defecte de tub neural (spina bifida), defecte craniofaciale, cum ar fi buză despăcată/buză de iepure, malformații cardiovasculare, hipospadias, hipoplazie a degetelor și alte anomalii care implică diferite sisteme ale corpului. Se recomandă supravegherea prenatală specializată pentru aceste malformații. Au fost raportate tulburări de neurodezvoltare la copiii născuți de femei cu epilepsie care au utilizat carbamazepină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antiepileptice în timpul sarcinii. Studiile cu privire la riscul de tulburări ale dezvoltării neurologice la copiii expuși la carbamazepină în timpul sarcinii sunt contradictorii și nu poate fi exclus un risc.

Carbamazepina este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile, ca urmare a analizării cu atenție a unor opțiuni de tratament alternative adecvate. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscurile administrării de carbamazepină în timpul sarcinii.

Dovezile sugerează că riscul de malformații asociat cu carbamazepină poate fi dependent de doză. Dacă, pe baza unei evaluări atente a riscurilor și beneficiilor, nu este adecvată nicio altă opțiune de tratament, iar tratamentul cu carbamazepină este continuat, trebuie utilizate monoterapia și cea mai mică doză eficientă de carbamazepină, recomandându-se monitorizarea concentrațiilor plasmatiche. Concentrația plasmatică poate fi menținută la nivelul inferior al intervalului terapeutic 4 - 12 micrograme/ml, cu condiția să se mențină controlul convulsiilor.

S-a raportat că unele medicamente antiepileptice, cum ar fi carbamazepina, reduc concentrațiile de folat seric. Această deficiență poate contribui la incidența crescută a malformațiilor la naștere la descendenții femeilor care au fost tratate pentru epilepsie. Suplimentarea cu acid folic este recomandată înaintea și în timpul sarcinii. Pentru prevenirea tulburărilor de sângerare la descendenți, se recomandă, de asemenea, administrarea vitaminei K1 la mamă în timpul ultimelor săptămâni de sarcină, precum și la nou-născut.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie să se depună toate eforturile pentru trecerea la un tratament alternativ adecvat înainte de concepție și înainte de întreruperea utilizării metodei de contracepție. În cazul în care o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu carbamazepină, aceasta trebuie să consulte un specialist pentru a reevalua tratamentul cu carbamazepină și pentru a lua în calcul alte opțiuni terapeutice.

Pe baza datelor dintr-un registru de sarcini din America de Nord, rata malformațiilor congenitale majore, definită ca anomalie structurală de importanță chirurgicală, medicală sau cosmetică, diagnosticate în 12 săptămâni de la naștere a fost de 3.0% (Î 95% 2,1% până la 4,2%) în rândul mamelor expuse la carbamazepină în monoterapie în primul trimestru și 1,1% (Î 95% 0,35% până la 2,5%) în rândul femeilor gravide care nu au luat niciun medicament antiepileptic (risc relativ 2,7, Î 95% 1,1% până la 7,0%).

### **Femei aflate la vârsta fertilă**

Carbamazepina este contraindicată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazurilor în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile, luându-se în considerare cu atenție opțiunile alternative adecvate de tratament. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscul de efecte nocive potențiale asupra fătului în cazul administrării carbamazepinei în timpul sarcinii și, prin urmare, importanța planificării oricărei sarcini. Înainte de a începe tratamentul cu carbamazepină, trebuie avută în vedere efectuarea de teste de sarcină la femeile aflate la vârsta fertilă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după încetarea acestuia. Datorită inducției enzimactice, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale (vezi punctul 4.5). Prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie consiliate cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie să se utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă (de exemplu, un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contracepție, inclusiv o metodă de barieră. La alegerea metodei contraceptive trebuie evaluate în fiecare caz circumstanțele individuale, implicând pacientul în discuție.

### **Considerații clinice**

Luând aceste date în considerare, se fac următoarele recomandări:

- Femeile gravide care au epilepsie trebuie strict monitorizate;
- Dacă în timpul tratamentului cu Carbamazepină Terapia apare sarcina sau este planificată o sarcină sau dacă se are în vedere începerea tratamentului cu Carbamazepină Terapia în timpul sarcinii, trebuie atent evaluat raportul anticipat beneficiu matern/risc potențial fetal în cursul primelor 3 luni de sarcină;
- La femeile cu potențial fertil, Carbamazepină Terapia trebuie prescrisă, când este posibil, ca monoterapie, deoarece incidența anomaliilor congenitale la nou născuții femeilor care beneficiază de un tratament care asociază mai multe antiepileptice este mai mare decât la cele care beneficiază de unul singur dintre aceste medicamente, în monoterapie. Riscul apariției malformațiilor în urma expunerii la carbamazepină în politerapie poate varia în funcție de medicamentele administrate și poate fi mai mare în politerapiile care includ valproat.
- Pacientele trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor și trebuie să li se dea posibilitatea unui screening antenatal;
- În timpul sarcinii, un tratament antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt deoarece agravarea bolii este atât în detrimentul mamei cât și al fătului.

### ***Monitorizare și profilaxie***

Se cunoaște că deficiența de acid folic apare în timpul sarcinii. S-a raportat faptul că antiepilepticele agravează carența de acid folic. Este posibil ca această carență să contribuie la creșterea incidenței malformațiilor observate la naștere, în cazul nou născuților ale căror mame au urmat tratament cu antiepileptice. Prin urmare, se recomandă o suplimentare a acidului folic, înainte și în timpul sarcinii.

### ***Nou-născuți***

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

Au fost raportate câteva cazuri de convulsii și/sau depresie respiratorie la nou născuți asociate cu administrarea carbamazepinei la mamă și utilizarea concomitentă cu alte medicamente anticonvulsivante. S-au raportat câteva cazuri de vărsături, diaree și/sau scădere a apetitului alimentar la nou născut, asociate cu utilizarea carbamazepinei de către mamă. Aceste reacții pot reprezenta un sindrom de sevraj la nou născut.

Studiile la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

### ***Alăptare***

#### **Rezumatul riscului**

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). Au existat raportări privind hepatita colestatică la nou-născuții expuși la carbamazepină în perioada antenatală și/sau în timpul alăptării. Prin urmare, nou-născuții alăptați ai mamelor tratate cu carbamazepină trebuie observați cu atenție pentru depistarea efectelor adverse hepatobiliare.

### ***Femei și bărbați cu potențial fertil***

#### **Contracepție**

Datorită inducției enzimactice, carbamazepina poate conduce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor orale cu conținut de estrogen și/sau progesteron. Femeilor cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive efective în timpul tratamentului cu carbamazepină și pentru o perioadă de 2 săptămâni după întreruperea tratamentului. Conform recomandărilor (FSRH Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception), femeile la care se administrează carbamazepină trebuie să utilizeze, de preferință, o metodă contraceptivă neafectată de medicamente care induc enzime (adică DIU de cupru și DIU care eliberează levonorgestrel sau injecții retard numai cu progestogen).

### ***Fertilitatea***

Foarte rar s-au raportat cazuri de afectare a fertilității la bărbat și/sau anomalii ale spermatogenezei.

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

Capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată de o afecțiune medicală care duce la apariția convulsiilor și a reacțiilor adverse, inclusiv amețeli sau somnolență, ataxie, diplopie, afectarea acomodării și vedere încețoșată raportate la administrarea carbamazepinei, mai ales la începutul tratamentului sau la modificarea dozei.

Prin urmare, se recomandă prudență în cazul conducerii de vehicule sau folosirii utilajelor.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

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, apar mai ales 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 plasmatică. În aceste cazuri se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatică și divizarea dozei zilnice în doze fracționate mai mici (adică 3-4).

### Rezumat sub formă de tabel al reacțiilor adverse colectate din studii clinice și raportări spontane

Reacțiile adverse din studii clinice sunt enumerate în conformitate cu baza de date MedDRA pe organe, aparate și sisteme. În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente menționate mai întâi. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): 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).

<b><i>Tulburări hematologice și limfatice</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	leucopenie
<i>Frecvente:</i>	trombocitopenie, eozinofilie
<i>Rare:</i>	leucocitoză, limfadenopatie
<i>Foarte rare:</i>	agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie, aplazie eritocitară pură, anemie, anaemie megaloblastică, reticulocitoză, anemie hemolitică
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	depresie medulară
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>	
<i>Rare:</i>	Reacție de hipersensibilitate multi-organ întârziată însoțită de: febră, erupții cutanate, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepato-splenomegalie, teste funcționale hepatice anormale și sindromul dispariției căilor biliare (distrugerea și dispariția ductelor intrahepatice) în diferite combinații. Pot fi afectate de asemenea și alte organe: (de exemplu: ficat, plămâni, rinichi, pancreas, miocard, colon).
<i>Foarte rare:</i>	reacții anafilactice, angioedem, hipogamaglobulinemie
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

<b><i>Infecții și infestări</i></b>	
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Reactivarea infecției cu virus herpes 6
<b><i>Tulburări endocrine</i></b>	
<i>Frecvente:</i>	edem, retenție hidrică, creștere în greutate, hiponatriemie și scăderea osmolarității plasmei datorită unui efect de tip hormon antidiuretic care a determinat în cazuri rare intoxicație cu apă însoțită de letargie, vărsături, cefalee, stare confuzională și tulburări neurologice.
<i>Foarte rare:</i>	galactoree, ginecomastie
<b><i>Tulburări metabolice și de nutriție</i></b>	
<i>Rare:</i>	deficiență de acid folic, scăderea apetitului
<i>Foarte rare:</i>	porfirie acută (porfirie acută intermitentă și porfirie variegată), porfirie non-acută (porfirie cutanea tarda)
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	hiperamoniemie
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	
<i>Rare:</i>	halucinații (vizuale sau auditive), depresie, agresivitate, agitație, neliniște, stare confuzională
<i>Foarte rare:</i>	activarea psihozelor
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	ataxie, amețeli, somnolență
<i>Frecvente:</i>	diplopie, cefalee
<i>Mai puțin frecvente:</i>	mișcări involuntare anormale (de exemplu: tremor, asterixis, distonie, ticuri), nistagmus.
<i>Rare:</i>	diskinezie, tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (de exemplu: disartrie, vorbire neclară), coreoatetoză, neuropatie periferică, parestezie, pareză
<i>Foarte rare:</i>	sindrom neuroleptic malign, meningită aseptică cu mioclonie și eozinofilie periferică, disgeuzie
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Sedare, tulburări de memorie
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	
<i>Frecvente:</i>	tulburări de acomodare (vedere încețoșată)
<i>Foarte rare:</i>	opacifierea cristalinului, conjunctivită
<b><i>Tulburări acustice și vestibulare</i></b>	
<i>Foarte rare:</i>	tulburări de auz, de exemplu, tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie,



	modificări în percepția tonalității
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	
<i>Rare:</i>	tulburări de conducere cardiacă
<i>Foarte rare:</i>	aritmie, bloc atrio-ventricular cu sincopă, bradicardie, insuficiență cardiacă congestivă, agravarea bolii coronariene
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	
<i>Rare:</i>	hipotensiune sau hipertensiune arterială
<i>Foarte rare:</i>	colaps circulator, embolism (de exemplu: embolie pulmonară), tromboflebită
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	
<i>Foarte rare:</i>	hipersensibilitate pulmonară caracterizată prin febră, dispnee, pneumonită sau pneumonie
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	greață, vărsături
<i>Frecvente:</i>	xerostomie, cu supozitoare poate apărea iritație rectală
<i>Mai puțin frecvente:</i>	diaree, constipație
<i>Rare:</i>	durere abdominală
<i>Foarte rare:</i>	pancreatită, glosită, stomatită
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	colită
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>	
<i>Rare:</i>	hepatită colestatică, de tip parenchimos (hepatocelulară) sau mixtă, sindromul dispariției căilor biliare, icter
<i>Foarte rare:</i>	insuficiență hepatică, hepatită granulomatoasă
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	urticarie care poate fi severă, dermatită alergică
<i>Mai puțin frecvente:</i>	dermatită exfoliativă
<i>Rare:</i>	lupus eritematos sistemic, prurit
<i>Foarte rare:</i>	sindrom Stevens-Johnson *, necroză epidermică toxică, reacție de fotosensibilitate, eritem polimorf, eritem nodos, tulburări de pigmentare, purpură, acnee, hiperhidroză, alopecie, hirsutism.
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP)***, keratoză lichenoidă, onicomicoză.

<b><i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i></b>	
<i>Rare:</i>	slăbiciune musculară
<i>Foarte rare:</i>	tulburări ale metabolismului osos (scăderea concentrației plasmatice a calciului și 25-hidroxi-colecalciferol) care conduc la osteomalacie/osteoporoză, artralgie, mialgie, spasme musculare
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	fracturi
<b><i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i></b>	
<i>Foarte rare:</i>	nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală, disfuncție renală (de exemplu albuminurie, hematurie, oligurie și creșterea uremiei/azotemiei), retenție urinară, micțiuni frecvente
<b><i>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</i></b>	
<i>Foarte rare:</i>	tulburări sexuale/disfuncție erectilă, anomalii ale spermatogenezei (scăderea numărului de spermatozoizi și/sau a mobilității lor)
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	fatigabilitate
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>	
<i>Foarte frecvente:</i>	valori crescute ale gama-glutamyltransferazei (determinate de inducția enzimatică hepatică), de regulă, fără relevanță clinică
<i>Frecvente:</i>	valori crescute ale fosfatazei alcaline
<i>Mai puțin frecvente:</i>	valori crescute ale transaminazelor
<i>Foarte rare:</i>	presiune intraoculară crescută, valori crescute ale colesterolului, valori crescute ale lipoproteinelor de înaltă densitate, valori crescute ale trigliceridelor. Valori anormale ale funcției tiroidei: valori scăzute ale L-tiroxinei (tiroxină liberă, tiroxină, tri-iodotironină) și valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, de regulă, fără manifestări clinice, valori crescute ale prolactinei.
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Scăderea densității minerale osoase.
<b><i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i></b>	
<i>Cu frecvență necunoscută**</i>	Căderi (asociate cu ataxie, amețeli, somnolență, hipotensiune arterială, stare confuzională, sedare induse de tratamentul cu carbamazepină) (vezi pct. 4.4).

\* De asemenea, în unele țări asiatice, sunt raportate ca reacții adverse rare. Vezi și pct.4.4.

\*\* Reacții adverse medicamentoase suplimentare din rapoarte spontane (frecvență necunoscută).

Au fost raportate scăderea densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții tratați pe termen lung cu carbamazepină. Nu a fost identificat mecanismul prin care carbamazepina afectează metabolismul osos.

Există dovezi în creștere cu privire la asocierea markerilor genetici și apariția reacțiilor adverse cutanate, cum ar fi SJS, TEN, DRESS, AGEP și erupții cutanate maculopapulare. La pacienții japonezi și europeni, s-a raportat că aceste reacții sunt asociate cu utilizarea carbamazepinei și prezența alelei HLA-A \* 3101. Un alt marker, HLA-B \* 1502, s-a dovedit a fi puternic asociat cu SJS și TEN în rândul indivizilor chinezi Han, Thai și alte ascendențe asiatice (vezi pct. 4.2 și 4.4 pentru informații suplimentare).

#### **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 prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

##### Semne și simptome

Semnele și simptomele supradozajului implică de obicei SNC, aparatele cardiovascular și respirator și reacțiile adverse menționate la pct. 4.8.

##### *Sistemul nervos central*

Deprimare a SNC, dezorientare, nivel scăzut de conștiență, somnolență, agitație, halucinații, comă, vedere încețoșată, vorbire neclară, dizartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii, tulburări psihomotorii, mioclonie, 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, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale.

##### *Sistemul musculo-scheletic*

Au existat unele cazuri de raportare a rabdomiolizei împreună cu toxicitate determinată de administrarea carbamazepinei.

### *Funcția renală*

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

### *Investigații diagnostice*

Hiponatremie, posibil acidoză metabolică, posibil hiperglicemie, creșteri ale creatinin fosfokinazei musculare.

### Tratament

Nu există antidot specific.

Tratamentul trebuie început în funcție de starea clinică a pacientului: internare în spital, determinări ale concentrației plasmatiche pentru a confirma intoxicația cu carbamazepină și pentru a determina mărimea supradozajului.

Golirea stomacului, lavaj gastric și administrarea de cărbune activat. 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

Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune. Hemodializa constituie tratamentul eficient pentru supradozajul cu carbamazepină.

Trebuie anticipată recăderea și agravarea simptomatologiei în ziua a 2 și a 3 după supradozaj datorată întârzierii absorbției.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, agent neurotrop și psihotrop, derivați de carboxamidă, codul ATC: N03AF01.

Carbamazepina este derivat N-carbamil al iminostilbenului.

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

În studiile clinice, mai ales în cazul copiilor și adolescenților epileptici, care beneficiază de tratament cu carbamazepină în monoterapie, s-a constatat o acțiune psihotropă a medicamentului incluzând atât un efect pozitiv asupra anxietății și depresiei cât și o diminuare a iritabilității și agresivității. În ceea ce privește performanțele cognitive și psihomotorii, în unele studii s-au raportat efecte ambigue sau negative, în funcție și de doza folosită. În alte studii s-a observat un efect favorabil asupra atenției, performanțelor cognitive/memoriei.

Ca agent neurotrop carbamazepina este eficace în unele tulburări neurologice, de exemplu în prevenirea acceselor dureroase paroxistice în nevralgia idiopatică și secundară de trigemen; în plus este utilizată

pentru ameliorarea durerii neurogene în diferite afecțiuni incluzând tabes dorsal, parestezii posttraumatice și nevralgie postherpetică

În sindromul de sevraj alcoolic, crește pragul eliptogen scăzut și atenuează simptomele de sevraj (de exemplu hiperexcitabilitatea, tremorul și mersul ezitant).

În diabetul insipid, carbamazepina scade volumul urinar și ameliorează senzația de sete.

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

#### Mecanismul de acțiune

Mecanismul de acțiune al carbamazepinei, substanța activă din Carbamazepină Terapie, nu a fost elucidat decât parțial.

Carbamazepina stabilizează membranele nervoase hiperexcitabile, inhibă descărcările neuronale repetitive și scade propagarea impulsurilor excitatoare la nivelul sinapselor.

Este probabil ca reducerea descărcărilor repetitive sodiu-dependente la neuronii depolarizați prin utilizarea blocajului canalelor de sodiu voltaj-dependente să fie principalul mecanism de acțiune al său.

În timp ce scăderea eliberării de glutamat și stabilizarea membranelor neuronale pot reprezenta în principal o explicație a efectelor antiepileptice ale carbamazepinei, efectul de încetinire a procesului de refacere a dopaminei și a noradrenalinei ar putea fi responsabil de proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

#### Absorbție

Absorbția carbamazepinei din comprimate este aproape completă, dar relativ lentă.

În cazul comprimatelor, concentrațiile plasmatice maxime medii de substanță activă nemodificată sunt atinse în 12 ore după o doză orală unică.

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

După o doză orală unică de 400 mg carbamazepină (comprimate) concentrația plasmatică maximă medie de carbamazepină nemodificată este de aproximativ 4,5 micrograme/ml.

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

Concentrația plasmatică la starea de echilibru a carbamazepinei este atinsă în aproximativ 1 până la 2 săptămâni, în funcție de pacient și de autoinducția enzimatică a carbamazepinei sau de influența altor medicamente inductoare enzimatic, dar și de starea dinaintea tratamentului, de doză și durata medicației.

Diferitele forme farmaceutice de carbamazepină pot varia în ceea ce privește biodisponibilitatea; pentru a evita efectul redus sau riscul de crize sau efecte secundare excesive, poate fi prudent să se evite schimbarea formulării.

#### Distribuție

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

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

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

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

### Metabolizare

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

S-a identificat că citocromul P450<sub>3A4</sub> este principala enzimă izoformă responsabilă de obținerea metabolitului farmacologic activ 10,11-epoxid carbamazepină din carbamazepină. A fost identificată hidrolaza microzomal epoxidică umană ca fiind enzima responsabilă cu formarea derivatului 10,11-transdiol din 10,11-epoxid carbamazepină.

Un metabolit minor asociat acestei căi de metabolizare este 9-hidroxi-metil-10-carbamoil acridan. După administrarea orală a unei doze unice de carbamazepină, aproximativ 30% se elimină urinar ca și metaboliți finali ai căii epoxid.

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

### Eliminare

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

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

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

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

### *Caracteristici la pacienți*

Concentrațiile plasmatică ale carbamazepinei la starea de echilibru considerate a fi „intervalul terapeutic” variază considerabil interindividual: pentru majoritatea pacienților s-a raportat un interval între 4 și 12 micrograme/ml, care corespunde la 17 până la 50 micromoli. Concentrațiile 10,11-epoxid carbamazepinei (metabolitul farmacologic activ): aproximativ 30% din concentrația carbamazepinei.

### Grupe speciale de pacienți

### Copii

Datorită eliminării crescute a carbamazepinei, la copii pot fi necesare doze mai mari (în mg/kg) față de adulți pentru a menține concentrațiile terapeutice.

#### Vârstnici (65 de ani și peste)

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

#### Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

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

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

În cadrul studiilor convenționale privind toxicitatea dozei unice și a dozelor repetate, toleranța locală, genotoxicitatea și potențialul carcinogen, datele non-clinice nu evidențiază niciun pericol special la om. Cu toate acestea, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude efectul teratogen al carbamazepinei la om.

#### Carcinogenitate

La șobolanii tratați cu carbamazepină timp de 2 ani, s-a observat incidența crescută a tumorilor hepatocelulare la femele și a tumorilor testiculare benigne la masculi. Cu toate acestea, nu există dovezi că aceste observații sunt relevante în ceea ce privește utilizarea terapeutică a carbamazepinei la om.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

##### Studii la animale

Dovezile cumulate provenite din diverse studii la animale la șoarece, șobolan și iepure indică faptul că carbamazepina nu are sau are un potențial teratogen minor la doze care sunt relevante pentru om. Cu toate acestea, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude efectul teratogen al carbamazepinei. În cadrul unui studiu privind funcția de reproducere la șobolan, dezvoltarea puilor a demonstrat o creștere redusă în greutate la un nivel de dozare de 192 mg/kg/zi la mamă.

#### Fertilitate

În studiile de toxicitate cronică, atrofia testiculară și aspermatogeneza legată de doză au apărut la șobolanii cărora li s-a administrat carbamazepină. Marja de siguranță pentru acest efect nu este cunoscută.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Croscarmeloză sodică

Povidonă K 30

Talc

Stearat de magneziu

Celuloză microcristalină silicifiată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Terapia SA

Str. Fabricii nr.124, Cluj Napoca, România

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

13058/2020/01-02

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

Data primei autorizări: Decembrie 2014

Reînnoire autorizației – Martie 2020

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2022