

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carbamazepină LPH 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 neacoperite, de culoare albă sau aproape albă, rotunde, biconvexe, având gravate pe una din fețe „C” și „200”, separate printr-o linie mediană.

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epilepsie

- convulsii parțiale simple sau complexe (cu sau fără pierderea cunoștinței), cu sau fără generalizare secundară;
- convulsii generalizate tonico-clonice (crize de tip grand mal).

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

Tratamentul crizelor maniacale.

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

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

Tratamentul nevralgiei de glosfaringian.

Tratamentul neuropatiei diabetice dureroase.

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

În cazul trecerii de la comprimate la comprimate cu eliberare prelungită, poate fi necesară creșterea dozei în cazul comprimatelor cu eliberare prelungită.

Doze

Epilepsie

În tratamentul epilepsiei, carbamazepina se poate folosi în monoterapie sau asociată cu alte antiepileptice. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză inițială mică, care va fi crescută treptat până la obținerea unui efect optim.

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

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

Adulți

Se recomandă inițierea tratamentului cu 100-200 mg carbamazepină, o dată sau de două ori pe zi.

Ulterior, doza se crește treptat, până la obținerea unui răspuns optim, care, în general, se observă la doza de 400 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi. Doza de întreținere eficace este de 800-1200 mg carbamazepină pe zi.

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

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

Pacienții vârstnici

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

Copii cu vârsta sub 6 ani: administrarea comprimatelor nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani ; pentru acest grup de vârstă este indicată utilizarea unei forme farmaceutice corespunzătoare.

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

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

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

Intervalul dozelor: aproximativ 400-1600 mg carbamazepină pe zi, doza uzuală fiind de 400-600 mg carbamazepină pe zi administrată divizat în 2-3 prize. În mania acută doza trebuie crescută rapid, în timp ce creșteri reduse ale dozei sunt recomandate pentru terapia de menținere în tulburările bipolare pentru a se obține o tolerabilitate optimă.

Prevenirea convulsiilor la pacienții cu sindrom de sevraj alcoolic

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

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

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

După ce este depășită etapa acută, se poate continua cu Carbamazepină LPH ca monoterapie.

Nevralgie de trigemen, nevralgia de glosofaringian

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

Doza este crescută treptat zilnic, până la remisiunea durerii care, de regulă, se produce la 200 mg carbamazepină de 3 până la 4 ori pe zi.

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

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

Neuropatie diabetică dureroasă

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

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate în timpul, după sau între mese.

Comprimatele trebuie administrate cu o cantitate suficientă de lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la carbamazepină, la medicamente înrudite structural (de exemplu antidepressive triciclice), sau la oricare dintre excipienți.

Bloc atrioventricular.

Antecedente de mielosupresie.

Antecedente de porfirii hepatice (de exemplu porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanea tardă);

Asocierea carbamazepinei cu antidepressive inhibitoare ale monoaminooxidazei (IMAO) (vezi pct.4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

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

Ocazional până la frecvent, poate apărea scăderea numărului trombocitelor sau a leucocitelor.

De aceea, înainte de inițierea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma (incluzând număratoarea trombocitelor și, dacă este posibil, a reticulocitelor și sideremia); determinările se vor repeta periodic.

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

Dacă numărul leucocitelor sau numărul trombocitelor este scăzut sau scade în timpul tratamentului, pacientul trebuie monitorizat și trebuie urmărită strict formula leucocitară (vezi pct.4.8 Reacții adverse). Tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt dacă apare leucopenie severă, progresivă sau care se manifestă clinic (de ex. prin febră sau dureri de gât). Carbamazepina trebuie întreruptă dacă apare orice semn semnificativ al deprimării medulare.

În timpul tratamentului cu carbamazepină trebuie efectuate o evaluare inițială 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 anormale, în special gama-glutamil transferaza (GGT), probabil datorită inducției enzimatică. Pot apărea creșteri moderate ale fosfatazei alcaline. Această creștere a capacității metabolice a ficatului nu presupune întreruperea tratamentului cu carbamazepină.

S-au semnalat foarte rar reacții hepatice severe la carbamazepină. Apariția semnelor și simptomelor de disfuncție hepatică sau boală hepatică activă trebuie evaluate imediat, iar tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt în așteptarea rezultatului evaluării.

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

La utilizarea carbamazepinei s-au raportat foarte rar reacții cutanate care pot pune viața în pericol, inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS) și necroliză epidermică toxică (NET/sindrom Lyell). Pacienții care prezintă reacții cutanate grave necesită spitalizare, deoarece aceste manifestări pot pune în pericol viața și pot fi fatale. Cel mai mare risc de apariție a SJS și NET se înregistrează în primele săptămâni de tratament. Se estimează că riscul de apariție a reacțiilor cutanate severe și, uneori, letale, incluzând necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SJS), este de 1-6 din 10000 de utilizatori noi în țările cu populație majoritar caucaziană. Dacă semnele și simptomele sugerează o reacție cutanată severă, de exemplu, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell (necroliza epidermică toxică), tratamentul trebuie întrerupt imediat și trebuie luat în considerare tratamentul cu alte antiepileptice.

Efecte dermatologice

Reacții cutanate severe și uneori fatale, incluzând necroliză epidermică toxică (NET) și sindrom Stevens-Johnson (SJS) au fost raportate la carbamazepină.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alte efecte dermatologice

Reacții cutanate ușoare, de exemplu, exantem macular sau maculopapular izolat, în general, sunt tranzitorii, nu prezintă risc. În general, dispar în câteva zile sau săptămâni, fie în condițiile continuării tratamentului sau după scăderea dozei; cu toate acestea, pacientul trebuie menținut sub supraveghere atentă și tratamentul trebuie întrerupt imediat dacă se observă agravarea acestor reacții.

S-a constatat că alela HLA-B*1502 nu poate releva riscul pentru reacțiile cutanate mai puțin severe asociate cu carbamazepina, cum sunt sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante sau erupțiile blânde (erupții maculopapulare).

Reacții de hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reactivarea HHV6 asociată cu DRESS, reacții de hipersensibilitate întârziată multi-organ asociate cu febră, erupție cutanată, vasculite, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepato-splenomegalie, modificări ale testelor funcției hepatice și sindrom de distrugere a ductului biliar (distrugere sau dispariție a ductului biliar); aceste manifestări apar în diferite asocieri. De asemenea, pot fi afectate și alte organe (de exemplu: plămâni, rinichi, pancreas, miocard, colon)(vezi pct. 4.8).

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

Pacienții care manifestă reacții de hipersensibilitate la carbamazepină trebuie informați că aproximativ 25 până la 30% din acest grup de pacienți pot prezenta reacții de hipersensibilitate la oxcarbazepină.

Pot apărea reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și fenitoină.

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 agravării convulsiilor, administrarea carbamazepinei trebuie întreruptă.

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

Reducerea dozelor și întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepină poate precipita crizele; tratamentul trebuie întrerupt treptat.

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

Reacții endocrine

La pacientele cărora li s-a administrat carbamazepină concomitent cu contraceptive orale, au fost raportate sângerări minore. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de către carbamazepină și pacientele

aflăte la vârsta fertilă trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea metodelor contraceptive alternative pe durata tratamentului cu carbamazepină.

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 nehormonale.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice

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).

Precauții

Carbamazepina trebuie prescrisă numai după evaluarea 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 și l-au întrerupt. Se recomandă să fie efectuate inițial și ulterior periodic examenul complet de urină și determinări ale ureei.

Hiponatremie

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

Hipotiroidism

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

Efecte anticolinergice

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

Reacții psihice

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

Interacțiuni

Administrarea concomitentă de inhibitori ai CYP3A4 sau inhibitori ai epoxid-hidrolazei cu carbamazepină pot induce reacții adverse (prin creșterea concentrațiilor plasmatice de carbamazepină sau de 10,11-epoxid-carbamazepină). Doza de carbamazepină trebuie ajustată corespunzător și/sau concentrațiile plasmatice monitorizate.

Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 cu carbamazepină poate scădea concentrațiile plasmatice de carbamazepină și efectul său terapeutic, în timp ce întreruperea un inductor CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice de carbamazepină. Doza de carbamazepină trebuie ajustată.

Carbamazepina este un inductor puternic al CYP3A4 și al altor sisteme enzimatice hepatice de fază I și fază II și din această cauză, poate scădea concentrațiile plasmatiche ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A4 administrate în asociere, prin inducerea metabolizării acestora. Vezi pct.4.5.

Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de către carbamazepină și pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea metodelor contraceptive alternative, non-hormonale pe durata tratamentului cu carbamazepină (vezi pct. 4.5 și 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

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

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

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

Asocieri contraindicate

Utilizarea carbamazepinei este contraindicată în asociere cu IMAO; înainte de a administra carbamazepină, tratamentul cu IMAO trebuie întrerupt cu cel puțin 2 săptămâni înainte sau mai mult, dacă situația clinică permite (vezi pct. Contraindicații).

Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei

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

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: dextropropoxifen;
- Steroizi androgeni: danazol;
- Antibiotice: macrolide (de exemplu eritromicină, claritromicină); ciprofloxacina;
- Antidepresive: fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, trazodonă;
- Antiepileptice: vigabatrină;
- Antifungice: azoli (de exemplu itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol); în cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative.
- Antihistaminice: loratadină;
- Antipsihotice:olanzapină;
- Antituberculoase: izoniazidă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul SIDA (de exemplu ritronavir);
- Inhibitori ai anhidrazei carbonice: acetazolamidă;
- Medicamente care acționează la nivel cardiovascular: diltiazem, verapamil;
- Medicamente care acționează la nivel gastro-intestinal: posibile interacțiuni cu cimetidină, omeprazol;
- Alte interacțiuni: suc de grepfrut, nicotinamidă (la adulți, numai în doze mari).

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

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

- quetiapină, primidonă, progabidă, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă.

Medicamente care pot să scadă concentrația plasmatică a carbamazepinei

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

- Antiepileptice: oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (pentru a evita intoxicarea cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină) și fosfenitoină, primidonă, și deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam;
- Antineoplazice: cisplatină sau doxorubicină;
- Antituberculoase: rifampicină;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiasmatiche: teofilină, aminofilină;
- Medicamente cu administrare cutanată: isotretinoin;
- Alte interacțiuni: preparate vegetale conținând sunătoare (*Hipericum perforatum*).

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente administrate concomitent

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

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

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare nesteroidiene: metadonă, buprenorfină, paracetamol [utilizarea pe termen lung a carbamazepinei și a paracetamolului (acetaminofen) poate conduce la hepatotoxicitate], tramadol;
- Antibiotice: doxiciclină, rifabutină;
- Anticoagulante: anticoagulante administrate oral (de exemplu warfarină și acenocumarol);
- Antidepressive: bupropionă, citalopram, trazodonă, mianserină, sertralină, antidepressive triciclice (de exemplu imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină);
- Antiepileptice: clobazam, clonazepam, etosuximidă, lamotrigină, oxcarbazepină, primidonă, tiagabină, topiramat, acid valproic, zonisamidă. Pentru a evita intoxicarea cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină. Au existat rare raportări ale creșterilor concentrațiilor plasmatice ale mefenitoinii.
- Antifungice: itraconazol, voriconazol. În cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative.
- Antihelmintice: albendazol;
- Antineoplazice: imatinib, ciclofosfamidă, lapatinib, temsirolimus;
- Antipsihotice: clozapină, haloperidol și bromperidol, olanzapină, quetiapină, risperidonă, aripiprazol, paliperidonă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul HIV (de exemplu, indinavir, ritonavir, saquinavir);
- Anxiolitice: alprazolam;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiasmatiche: teofilină;
- Contraceptive hormonale: trebuie avute în vedere metode contraceptive alternative;
- Medicamente care acționează la nivel cardiovascular: digoxină, blocante ale canalelor de calciu (dihidropiridine, cum ar fi felodipina), digoxină, simvastatină, atorvastatină, lovastatină, cerivastatină, ivabradină;
- Steroizi: corticosteroizi (de exemplu prednisolon, dexametazonă);
- Medicamente pentru disfuncție erectilă: tadalafil;
- Imunosupresoare: ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus;
- Medicamente tiroidiene: levotiroxină;
- Alte interacțiuni cu medicamente: medicamente care conțin estrogen și/sau progesteron.

Asocieri care trebuie luate în considerare

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

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

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

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

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

Carbamazepina poate antagoniza efectele curarizantelor antidepolarizante (de exemplu pancuroni); 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, similar altor medicamente psihoactive, poate reduce toleranța la alcoolul etilic; prin urmare se recomandă pacienților să nu consume alcool etilic în timpul tratamentului.

Influențarea testelor serologice

Datorită influențării analizei HPLC, carbamazepina poate conduce la obținerea unor rezultate fals pozitive pentru concentrațiile perfenazinei.

Carbamazepina și metabolitul său 10,11-epoxidic pot conduce la obținerea unor rezultate fals pozitive pentru concentrațiile antidepresivelor triciclice, în cadrul testelor imunologice prin fluorescență de polarizare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sarcina

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

S-au raportat tulburări de dezvoltare și malformații, incluzând spina bifida și de asemenea alte anomalii implicând defecte la nivelul craniului și feței (palatoschizis/cheiloschizis), malformații cardiovasculare, hipospadias și anomalii care implică diferite organe și sisteme, legate de administrarea carbamazepinei.

Pacientele trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor și trebuie să li se dea posibilitatea unui screening prenatal.

Pe baza datelor dintr-un registru de evidență a sarcinii din America de Nord, rata de malformații congenitale majore, definită ca o anomalie structurală cu importanță chirurgicală, medicală, sau cosmetică, diagnosticată în termen de 12 săptămâni de la naștere a fost de 3,0% (Î 95%: 2.1-4.2%) în rândul mamelor expuse la carbamazepină ca monoterapie în primul trimestru și 1,1% (Î 95%: 0.35 - 2.5%) în rândul femeilor gravide care nu iau nici un medicament antiepileptic (risc relativ 2,7, Î 95%: 1.1-7.0).

Luând aceste date în considerare, se fac următoarele recomandări:

- Femeile gravide cu epilepsie trebuie urmărite atent;
- Dacă în timpul tratamentului cu carbamazepină apare sarcina sau dacă se are în vedere începerea tratamentului cu carbamazepină în timpul sarcinii, trebuie evaluat atent raportul beneficiu matern/risc potențial la făt în primele 3 luni de sarcină;
- La femeile aflate la vârsta fertilă, carbamazepina trebuie prescrisă, când este posibil, în monoterapie, deoarece incidența anomaliilor congenitale la nou-născuții mamelor tratate cu o asociere de antiepileptice este mai mare decât în cazul celor tratate cu un singur antiepileptic. Riscul de malformații după expunerea la carbamazepină în cadrul unei politerapii variază în funcție de medicațiile individuale utilizate și poate fi mai înalt în special în cazul politerapiei cu valproat.
- Trebuie administrată doza minimă eficientă și se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatică. Nivelul plasmatic trebuie să se încadreze în partea de jos a intervalului terapeutic (4–12

micrograme/ml), în măsura în care convulsiile sunt controlate. La o doză <400 mg de carbamazepină pe zi, ratele de apariție a malformațiilor sunt mai mici decât în cazul dozelor înalte.

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

Monitorizare și profilaxie

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

Nou-născuți

De asemenea, se recomandă administrarea vitaminei K1, atât în ultimele săptămâni de sarcină cât și la nou născut, pentru a evita apariția hemoragiei.

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

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

Contracepția la femeile cu potențial fertil

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

Alăptarea

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

Trebuie evaluate avantajele unei alăptări 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 fost raportate câteva cazuri de hepatită colestatică la nou-născuți expuși la carbamazepină prenatal sau cu ocazia alăptării. Prin urmare, copiii alăptați ale căror mame sunt tratate cu carbamazepină trebuie să fie monitorizați cu atenție pentru a detecta eventuale reacții adverse hepatobiliare.

Fertilitatea

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

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

Capacitatea de reacție a pacientului poate fi afectată de starea clinică (prezența convulsiilor) și de reacțiile adverse cum sunt amețeala, somnolența, ataxia, diplopia, tulburările de acomodare și vederea încețoșată, cauzate de carbamazepină, în special la începutul tratamentului sau cu ocazia ajustării dozei. De aceea, pacienții trebuie să manifeste precauție în ceea ce privește conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Mai ales la începutul tratamentului cu carbamazepină, sau dacă doza inițială este prea mare, sau în cazul pacienților vârstnici, anumite tipuri de reacții adverse apar frecvent sau foarte frecvent, ca de exemplu:

- tulburări ale sistemului nervos: amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie;
- tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături;
- reacții alergice cutanate.

Reacțiile adverse dependente de doză, se reduc în câteva zile, spontan sau la o reducere a dozei. Apariția tulburărilor neurologice pot fi manifestarea unui supradozaj relativ sau a unor fluctuații semnificative în

concentrațiile plasmatice. În asemenea cazuri este recomandată monitorizarea concentrației plasmatice și divizarea dozei în prize mai mici (3-4 prize zilnice).

Prezentarea tabelară a reacțiilor adverse cumulate din studii clinice și raportări spontane:

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice	
<i>Foarte frecvente:</i>	leucopenie.
<i>Frecvente:</i>	trombocitopenie, eozinofilie
<i>Rare:</i>	leucocitoză, limfadenopatie
<i>Foarte rare:</i>	agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie, aplazie eritrocitară pură, anemie, anemie megaloblastică, reticulocitoză, anemie hemolitică
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	supresia măduvei hematogene
Tulburări ale sistemului imunitar	
<i>Rare:</i>	hipersensibilitate multiorganică tardivă cu febră, rash, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie teste funcționale hepatice anormale, hepatosplenomegalie și sindromul dispariției ductelor biliare intrahepatice (distrugea și dispariția căilor biliare intrahepatice), în diferite combinații; pot fi afectate de asemenea, alte organe (ficat, plămâni, pancreas, rinichi, miocard, colon)
<i>Foarte rare:</i>	reacții anafilactice, edem, angioedem, hipogamaglobulinemie
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	rash medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS).
Infecții și infestări	
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	reactivarea infestării cu herpesvirus uman 6
Tulburări endocrine	
<i>Frecvente:</i>	edem, retenție de fluide, creștere în greutate, hiponatriemie și hipoosmolaritate sanguină prin efect similar hormonului ADH, conducând în rare situații la intoxicație cu apă (letargie, vărsături, cefalee, confuzie și tulburări neurologice)
<i>Foarte rare:</i>	galactoree, ginecomastie
Tulburări metabolice și de nutriție	
<i>Rare:</i>	deficit de foliați, inapetență
<i>Foarte rare:</i>	porfirie acută (porfirie intermitentă acută și porfirie variegată) și non-acută (porfirie cutanată tardivă)
Tulburări psihice	
<i>Rare:</i>	halucinații (vizuale sau auditive), depresie, agresivitate, agitație, neliniște, status confuzional
<i>Foarte rare:</i>	activare a psihozelor
Tulburări ale sistemului nervos	
<i>Foarte frecvente:</i>	ataxie, amețeli, somnolență.
<i>Frecvente:</i>	diplopie, cefalee
<i>Mai puțin frecvente:</i>	mișcări involuntare anormale (ca de exemplu, tremor, asterixis, distonie, ticuri), nistagmus
<i>Rare:</i>	diskinezie, tulburări ale mișcărilor oculare, tulburări de vorbire (ca de exemplu, disartrie, vorbire greoaie), corioatetoză, neuropatie periferică, paraestezii și pareze

<i>Foarte rare:</i>	sindrom neuroleptic malign, meningită aseptică cu mioclonus și eozinofilie periferică, disgeuzie
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	sedare, disfuncții ale memoriei
<i>Tulburări oculare</i>	
<i>Frecvente:</i>	tulburări de acomodare (ca de exemplu, vedere încețoșată)
<i>Foarte rare:</i>	opacifierea cristalinului, conjunctivită
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>	
<i>Foarte rare:</i>	tulburări de auz, ca de exemplu, tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări ale percepției tonurilor
<i>Tulburări cardiace</i>	
<i>Rare:</i>	tulburări de conducere cardiacă
<i>Foarte rare:</i>	aritmie, bloc atrio-ventricular cu sincopă, bradicardie, insuficiență cardiacă congestivă, agravarea arteriopatiei coronariene
<i>Tulburări vasculare</i>	
<i>Rare:</i>	hipo- sau hipertensiune.
<i>Foarte rare:</i>	colaps circulator, embolism (ca de exemplu embolie pulmonară), tromboflebită
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
<i>Foarte rare:</i>	hipersensibilitate pulmonară caracterizată de febră, dispnee, pneumonită și pneumonie
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	greață, vărsături
<i>Frecvente:</i>	xerostomie
<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
<i>Tulburări hepato-biliare</i>	
<i>Rare:</i>	hepatită coleastăz, parenchimotoasă sau mixtă, sindromul dispariției ductelor biliare intrahepatice, icter
<i>Foarte rare:</i>	insuficiență hepatică, boală hepatică granulomatoasă
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	urticarie, care poate fi uneori dermatită alergică severă
<i>Mai puțin frecvente:</i>	dermatită exfoliativă
<i>Rare:</i>	lupus eritematos sistemic, prurit
<i>Foarte rare:</i>	sindrom Stevens-Johnson*, necroliza epidermică toxică, reacții de fotosensibilitate, eritem multiform, eritem nodos, boli de pigmentare, purpură, acnee, hiperhidroză, alopecie, hirsutism
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)***, keratoză lichenoidă, cădere a unghiilor (onicomadeză)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
<i>Rare:</i>	slăbiciune musculară
<i>Foarte rare:</i>	tulburări ale metabolismului osos (scădere a concentrației plasmatică a calciului și a 25-hidroxi-cholecalciferol) conducând la

	osteomalacie/osteoporoză, artralgie, mialgie, spasme musculare
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	fracturi
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
<i>Foarte rare:</i>	nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală, (ex. albuminurie, hematurie, oligurie și azotemie/uremie plasmatică), retenție urinară, poliurie
<i>Tulburări ale sistemului reproducător</i>	
<i>Foarte rare:</i>	tulburări sexuale/disfuncție erectilă, anomalii ale spermatogenezei (scăderea concentrației și dinamicii spermatozoizilor)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	fatigabilitate
<i>Investigații diagnostice</i>	
<i>Foarte frecvente:</i>	creșterea gama-glutamyltransferazei (datorită inducției enzimatice hepatice), de obicei fără relevanță clinică
<i>Frecvente:</i>	creșterea nivelului sanguin al fosfatazei alcaline.
<i>Mai puțin frecvente:</i>	creșterea transaminazelor
<i>Foarte rare:</i>	creșterea presiunii intraoculare, creșterea nivelului de colesterol, creșterea HDL-colesterolului, creșterea trigliceridelor; anomalii ale testelor funcționale tiroidiene: scăderea L-tiroxinei (tiroxină, tiroxină liberă, triiodotironină) creșterea TSH, de obicei nemanifestate clinic, creșterea prolactinei serice
<i>Cu frecvență necunoscută**:</i>	scăderea densității minerale osoase

* În unele țări asiatice sunt raportate rar. Vezi pct. 4.4

****Reacții adverse raportate după punerea pe piață (cu frecvență necunoscută).**

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață, prin raportare spontană sau din literatura de referință. Prin urmare nu s-a putut stabili frecvența de apariție a acestora (frecvență necunoscută). Reacțiile adverse au fost clasificate conform MedDRA, în ordinea descrescătoare a gravității.

Au existat rapoarte de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții aflați în tratament pe termen lung cu carbamazepină. Mecanismul prin care carbamazepina afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Apar tot mai multe dovezi privind asocierea dintre markerii genetici și apariția reacțiilor adverse cutanate cum sunt SJS, NET, DRESS, AGEP și erupție cutanată maculopapulară. La pacienții de origine japoneză și europeană, s-a raportat că aceste reacții sunt asociate cu utilizarea carbamazepinei și prezența alelei HLA-A*3101. S-a constatat că un alt marker, HLA-B*1502, este puternic asociat cu SJS și NET la persoanele de origine chineză Han, Thai și alte câteva origini asiatice (pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2. și 4.4).

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele supradozajului implică de obicei sistemul nervos central (SNC), sistemul cardiovascular și aparatul respirator.

Sistemul nervos central:

- deprimare a SNC, dezorientare, somnolență, agitație, halucinații, comă, vedere încețoșată, tulburări de vorbire, disartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii, tulburări psihomotorii, mioclonie, hipotermie, midriază, vertij.

Aparat respirator:

- deprimare respiratorie, edem pulmonar.

Sistemul cardiovascular:

- tahicardie, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tulburări de conducere cu apariția de complexe QRS largi, sincopă asociată cu stop cardiac.

Tractul gastro-intestinal:

- vărsături, golire gastrică întârziată, scădere a motilității intestinale.

Funcție renală:

- retenție urinară, oligurie sau anurie, retenție de lichide, intoxicație cu apă determinată de efectul carbamazepinei similar cu cel al ADH.

Teste de laborator:

- hiponatremie, posibil acidoză metabolică, posibil hiperglicemie, creșteri ale creatinin-fosfokinazei musculare.

Tratament

Nu există antidot specific.

Inițial tratamentul supradozajului trebuie efectuat în funcție de starea clinică a pacientului și implică internarea în spital. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a carbamazepinei pentru determinarea calitativă și cantitativă a intoxicației.

Alte măsuri terapeutice: evacuare a conținutului gastric, lavaj gastric și administrare de cărbune activat. Întârzierea golirii stomacului poate determina întârzierea absorbției, ceea ce duce la o recădere în timpul tratării intoxicației.

Se recomandă corectarea dezechilibrelor electrolitice și efectuarea tratamentului într-o unitate de terapie intensivă, dotată cu echipament de monitorizare cardiacă.

Recomandări speciale

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.

Hiponatremie (intoxicație cu apă): restricție a consumului de lichide și administrare lentă și cu precauție a soluției 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 insuficiente diureza forțată, hemodializa și dializa peritoneală, deoarece carbamazepina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

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

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

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

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

Este probabil ca reducerea descărcărilor repetitive sodiu-dependente la nivelul neuronilor depolarizați prin blocarea canalelor de sodiu voltaj-dependente să fie principalul mecanism de acțiune al său.

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

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

În cazul comprimatelor cu eliberare prelungită, după doze unice și repetate, concentrațiile plasmatice maxime ale carbamazepinei sunt cu aproximativ 25% mai mici comparativ cu cele obținute atunci când se administrează comprimate non retard. Concentrațiile maxime sunt atinse în 24 de ore. Comprimatele cu eliberare prelungită prezintă un index de fluctuație scăzut semnificativ, dar nu o scădere semnificativă a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru.

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

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

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

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

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

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

Distribuție

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

Carbamazepina traversează bariera feto-placentară.

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

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

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

Metabolizare

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

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

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

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

Eliminare

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

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

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolanii cărora li se administrează carbamazepină timp de 2 ani, s-a observat creșterea incidenței tumorilor hepatice.

La om, până în prezent, asocierea acestora cu utilizarea de carbamazepină nu este cunoscută.

În cadrul studiilor de genotoxicitate efectuate la mamifere și bacterii carbamazepina nu a dovedit potențial mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb pregelatinizat
Copovidonă
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
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

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate
Cutie cu 6 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Labormed Pharma S.A.
Bd. Theodor Pallady nr. 44 B, sector 3,
București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6556/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Iunie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016