

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carbamazepină Slavia 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 cu diametrul de 9 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Epilepsie:
 - convulsii parțiale;
 - convulsii generalizate tonico-clonice.De obicei, Carbamazepină Slavia 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.
- Profilaxia psihozei maniaco-depresivă la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu.
- Durerea paroxistică a nevralgiei trigeminale.

4.2 Doze și mod de administrare

Carbamazepină Slavia se administrează pe cale orală, de obicei în două sau trei doze divizate. Comprimatele pot fi administrată în timpul, după sau între mese. Comprimatele trebuie administrate cu puțin lichid (de exemplu, un pahar cu apă).

Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului, pacienții de origine thailandeză 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 pct. 4.4 *Farmacogenetică*).

Epilepsie

Doza de carbamazepină trebuie ajustată în funcție de nevoile fiecărui pacient, pentru a obține un control adecvat al convulsiilor. Determinarea concentrațiilor plasmatice poate ajuta în stabilirea dozei optime. În tratamentul epilepsiei, de regulă, sunt necesare concentrații plasmatice totale de carbamazepină de aproximativ 4 până la 12 micrograme/mL (17 până la 50 micromoli/L) (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 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 800-1200 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi. La unii pacienți, doza adecvată poate ajunge la 1600 mg sau chiar 2000 mg de carbamazepină pe zi.

Vârstnici (peste 65 de ani)

Din cauza posibilelor interacțiuni medicamentoase, doza de Carbamazepină Slavia trebuie atent aleasă în cazul acestor pacienți.

Copii și adolescenți

Se recomandă o creștere treptată și individualizată a dozei. Doza uzuală este de 10-20 mg/kg corp/zi, divizată în mai multe prize. Carbamazepină Slavia nu se recomandă copiilor de vârstă foarte mică.

| | |
|-----------|--|
| 5-10 ani | 400-600 mg pe zi (2-3 comprimate de 200 mg /zi, în mai multe prize) |
| 10-15 ani | 600-1000 mg pe zi (3-5 comprimate de 200 mg /zi, în mai multe prize) |
| > 15 ani | 800-1200 mg pe zi (la fel ca pentru adulți) |

Doza maximă recomandată în funcție de vârstă și greutate:

| | |
|----------|-------------|
| < 6 ani | 35 mg/kg/zi |
| 6-15 ani | 1000 mg/zi |
| > 15 ani | 1200 mg/zi |

Atunci când este posibil, medicamentele antiepileptice se prescriu în monoterapie, iar dacă sunt utilizate în politerapie, dozele se cresc treptat.

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

Profilaxia psihozei depresive maniacale la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu

Doza inițială este de 400 mg pe zi, în doze divizate. Doza se va crește treptat până când simptomele sunt controlate sau până când se atinge doza de 1600 mg pe zi, în doze divizate. Intervalul obișnuit de doze este de 400-600 mg pe zi, divizate în mai multe prize.

Nevralgie de trigemen

Doza inițială este de 200-400 mg pe zi și se crește treptat până la remisiunea durerii, care, de regulă, se produce 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 poate fi necesare doze până la 1600 mg de Carbamazepină Slavia pe zi. După remisiunea durerii, doza trebuie redusă treptat până la doza de întreținere minimă. 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 de ani sau peste)

Din cauza interacțiunilor dintre medicamente și farmacocineticii diferite a medicamentelor antiepileptice, doza de Carbamazepină Slavia 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 maxim

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.

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;
- bloc atrioventricular;
- antecedente de mielosupresie;
- antecedente de porfirii hepatice (porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanată tardivă);
- în asociere cu antidepresive inhibitoare ale monoaminoxidazei (IMAO); este necesar un interval de cel puțin 2 săptămâni între întreruperea administrării IMAO și începerea tratamentului cu Carbamazepină Slavia (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Administrarea carbamazepinei a fost asociată cu agranulocitoză și anemie aplastică. Incidența foarte mică a acestor afecțiuni face însă ca riscul real să fie greu de estimat. Se apreciază că riscul global pentru populația generală netratată este de 4,7 persoane la un milion per an, pentru agranulocitoză și de 2 persoane la un milion per an, pentru anemia aplastică.

Poate apărea ocazional până la frecvent scăderea a numărului trombocitelor sau al leucocitelor. Cu toate acestea, înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată hemoleucograma completă, incluzând numărătoarea trombocitelor și, dacă este posibil, a reticulocitelor, precum și sideremia. Se vor determina valorile inițiale iar determinările se vor repeta apoi periodic: în prima lună de tratament - săptămânal, iar ulterior - lunar.

Dacă numărul trombocitelor sau al leucocitelor este scăzut sau scade în timpul tratamentului, hemoleucograma completă și starea generală a pacientului trebuie să fie strict monitorizate (vezi pct. 4.8). Tratamentul cu Carbamazepină Slavia trebuie întrerupt dacă apare fie leucopenia severă, progresivă sau manifestă clinic (cu febră sau odinofagie), fie orice alt semn de depresie medulară importantă.

Pacienții și rudele acestora trebuie să fie avertizați în legătură cu semnele și simptomele inițiale ale potențialelor efecte hematologice, precum și cu simptomele reacțiilor dermatologice sau hepatice. Dacă apar reacții adverse precum febră, dureri faringiene, erupții cutanate, ulcerații ale mucoasei orale, echimoze la traumatisme minime, peteșii sau purpură hemoragică, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant.

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 Steven-Johnson (SJS) la administrarea de carbamazepină. Pacienții cu reacții dermatologice grave necesită 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 Steven-Johnson, sindromul Lyell), carbamazepina trebuie întreruptă imediat.

Există dovezi din ce în ce mai pregnane așe rolului diferitelor HLA în ce privește predispunerea pacienților la reacții adverse mediate de sistemul imunitar (vezi punctul 4.2.)

Asocierea cu HLA-A*3101 – populația de origine europeană și japoneză

Există date care arată că prezența alelei care codifică antigenul leucocitar uman (HLA)-A*3101 reprezintă un factor de risc pentru apariția reacțiilor adverse cutanate la carbamazepină, cum sunt SSJ, NET, erupția medicamentoasă cu eozinofilie (DRESS), inclusiv forma mai puțin severă de pustuloză acută exantematică generalizată (AGEP), precum și erupția cutanată maculopapulară (vezi pct. 4.8), la populații din Europa sau din Japonia.

Frecvența genotipului HLA-A*3101 variază în limite largi, în funcție de originea etnică. Frecvența este de 2-5% la indivizii de origine europeană și de aproximativ 10%, la indivizii de origine japoneză.

Prezența alelei HLA-A*3101 poate crește riscul de apariție a reacțiilor cutanate induse de carbamazepină (în general, mai puțin severe), de la 5% în populația generală, la 26% - în cazul indivizilor de origine nord-europeană. Dimpotrivă, absența acesteia poate duce la scăderea riscului de la 5% la 3.8%.

Testarea pentru depistarea alelei HLA-A*3101 nu se recomandă de rutină înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină din cauza lipsei datelor suficiente care să susțină o astfel de recomandare.

Utilizarea carbamazepinei la pacienții de origine europeană sau japoneză cunoscuți drept pozitivi pentru HLA-A*3101 se va face doar dacă beneficiile depășesc riscurile.

Asocierea cu HLA-B*1502 – populația de origine chineză han, populația de origine thailandeză și alte populații asiatice

S-a demonstrat că în cazul administrării de carbamazepină la persoanele de origine thailandeză și chineză han, există o legătură strânsă între prezența specifică a HLA-B*1502 și riscul apariției sindromului Stevens-Johnson (SSJ). Prevalența alelei HLA-B*1502 la indivizii de origine thailandeză și chineză han este de aproximativ 10%. Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, respectivii trebuie testați în vederea depistării acestei alele (vezi pct 4.2). În cazul unui test pozitiv, tratamentul cu carbamazepină nu trebuie început decât dacă nu există altă alternativă terapeutică. În cazul unui test negativ, riscul de apariție a SSJ este foarte redus, dar nu total absent.

Există anumite date care sugerează un risc crescut pentru apariția NET/SSJ grave la administrarea carbamazepinei și în alte populații asiatice. Dat fiind prevalența crescută acestei alele (peste 15% în Filipine și Malaezia), se va avea în vedere testarea genetică pentru HLA-B*1502 și la alți pacienți asiatici.

La indivizii de origine europeană, africană, hispanică, precum și la japonezi sau coreeni, frecvența genotipului HLA-B*1502 este infimă (sub 1%).

Alte reacții adverse dermatologice

Pot apărea, de asemenea, reacții cutanate ușoare, cum ar fi exantem macular sau maculopapular izolat, în general tranzitorii și lipsite de complicații. De obicei, ele dispar după câteva zile sau săptămâni de tratament, fie de la sine, fie după scăderea dozei; totuși, deoarece primele semne ale unor reacții cutanate mai severe pot fi dificil de diferențiat de reacțiile ușoare și tranzitorii, pacientul trebuie menținut sub supraveghere atentă, cu oprirea imediată a administrării în cazul agravării manifestărilor.

Prezența sau absența alelei HLA-B*1502 nu are nicio valoare predictivă în ce privește riscul apariției reacțiilor cutanate mai puțin severe la carbamazepină (de exemplu, sindromul de hipersensibilitate la anticonvulsivante sau erupția maculopapulară).

Hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa variate reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reactivarea HHV6 asociată cu DRESS, precum și reacții de hipersensibilitate întârziată multi-organ, cu febră, exantem, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, teste hepatice alterate și sindromul dispariției ductelor biliare (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).

Pacienții care au prezentat reacții de hipersensibilitate la carbamazepină trebuie informați că în aproximativ 25 - 30% din cazuri pot apărea reacții de hipersensibilitate și la administrarea oxcarbazepinei.

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

În general, dacă apar semne și simptome caracteristice reacțiilor alergice, administrarea Carbamazepină Slavia trebuie oprită imediat.

Convulsii

Carbamazepina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu convulsii mixte care includ absențe tipice sau atipice. În aceste cazuri, carbamazepina poate exacerba convulsiile. În cazul exacerbării convulsiilor, administrarea carbamazepinei trebuie întreruptă.

O creștere a frecvenței convulsiilor poate apărea la trecerea de la forma de administrare orală la supozitoare.

Funcția hepatică

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 acute.

Unele teste ale funcției hepatice pot fi anormale la pacienții care utilizează carbamazepină, în special gama-glutamil transferaza (GGT). Acest lucru se datorează, probabil, inducției enzimice hepatice. De asemenea, inducția enzimatică poate produce ușoare creșteri ale fosfatazei alcaline. Aceste manifestări nu constituie indicații de întrerupere a tratamentului cu carbamazepină.

Reacțiile adverse hepatice severe asociate cu carbamazepina sunt rare. La apariția semnelor și simptomelor disfuncției hepatice sau ale unei boli hepatice acute, starea pacientului trebuie evaluată de urgență, iar tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt până la primirea rezultatelor.

Precauții

Carbamazepina 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 și l-au întrerupt.

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

Hiponatremie

Se cunoaște că administrarea carbamazepinei determină scăderea concentrației plasmatică a sodiului. La pacienții cu boli renale preexistente asociate cu hiponatremie sau la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad concentrația de sodiu (de exemplu, diuretice, medicamente asociate cu secreția inadecvată de ADH), trebuie să fie măsurată concentrația plasmatică a sodiului, înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină. Nivelul se verifică din nou după aproximativ două săptămâni și apoi la intervale lunare, în primele trei luni de tratament, sau ori de câte ori este nevoie. 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 plasmatică ale hormonilor tiroidieni prin inducție enzimatică, fapt care la pacienții cu hipotiroidism necesită creșterea dozei de substituție. Prin urmare, se recomandă monitorizarea funcției tiroidiene pentru ajustarea, la nevoie, a dozei tratamentului de întreținere.

Reacții anticolinergice

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

Reacții psihice

Este posibilă activarea unei psihoze latente sau, în cazul vârstnicilor, apariția unei stări de dezorientare ori de agitație.

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 a comportamentului suicidar. Mecanismul acestei reacții nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca și carbamazepina să prezinte un risc crescut de apariție a ideației suicidare și a comportamentului suicidar. Pacienții trebuie să fie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideație suicidară și de comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și celor care îi îngrijesc) li se va recomanda să se adreseze medicului în caz că apar manifestări suicidare.

Reacții endocrine

S-au raportat sângerări intermenstruale la pacientele care au utilizat carbamazepină concomitent cu contraceptive hormonale. De asemenea, eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de carbamazepină, iar pacientele de vârstă fertilă trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea altor forme de contracepție pe durata tratamentului cu carbamazepină.

Pacientele care utilizează carbamazepină și necesită totodată contracepție hormonală ar trebui să primească un preparat cu minimum 50 µg estrogen sau să apeleze la alte metode, non-hormonale, de contracepție.

Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice

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

- creșterea bruscă și semnificativă a frecvenței crizelor convulsive (se recomandă verificarea complianței pacientului);
- la gravide;
- la copii sau adolescenți;
- când sunt suspectate tulburări de absorbție;
- când este suspectată toxicitatea în cazul asocierilor medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Reducerea dozelor și efectele întreruperii tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepină poate precipita crizele convulsive. Prin urmare retragerea carbamazepinei trebuie să se facă treptat. Dacă tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt brusc la un pacient cu epilepsie, trecerea la un nou antiepileptic trebuie făcută, uneori, sub protecția unui alt medicament adecvat.

Interacțiuni

Sunt necesare precauții în caz de administrare a inhibitorilor CYP3A4 sau a inhibitorilor de epoxid-hidrolază în asociere cu carbamazepină, deoarece se poate induce apariția reacțiilor adverse (creșterea concentrațiilor plasmaticice ale carbamazepinei, respectiv ale 10,11-epoxid carbamazepinei). Doza de carbamazepină trebuie ajustată ca atare și/sau concentrațiile plasmaticice monitorizate.

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

Carbamazepina însăși este un inductor puternic al CYP3A4 și al altor sisteme enzimatice hepatice de fază I și fază II și, prin urmare, scade concentrațiile plasmaticice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate în principal 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 contraceptivele 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 carbamazepina.

Sarcina și femeile fertile

Carbamazepina poate fi asociată cu leziuni fetale atunci când este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscul de apariție a malformațiilor congenitale majore, precum și alte afecțiuni adverse de dezvoltare (vezi pct. 4.6). Carbamazepina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscurile potențiale, după o examinare atentă a altor alternative de tratament.

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie atent informate cu privire la riscurile fătului, asociate cu utilizarea carbamazepinei în timpul sarcinii.

Înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, în cazul unei femeilor cu potențial fertil, se recomandă efectuarea testului de sarcină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o metodă de contracepție eficientă în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului cu carbamazepină. Datorită inducției enzimaticе, carbamazepina poate determina un eșec al efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale, prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la necesitatea consultării medicului imediat ce planifică o sarcina pentru a putea discuta despre trecerea la tratamente alternative, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să contacteze imediat medicul dacă rămân gravide sau cred că poate fi gravide și se află sub un tratament cu carbamazepină.

Căderi accidentale

Tratamentul cu carbamazepină a fost asociat cu ataxie, amețeli, somnolență, hipotensiune, stare de confuzie, sedare (vezi pct. 4.8) care pot duce la căderi accidentale și, deci, la fracturi sau alte leziuni. În cazul pacienților cu afecțiuni sau medicație care ar putea exacerba aceste manifestări, este nevoie să se realizeze o evaluare a riscului de cădere, cu adoptarea unor măsuri preventive adecvate 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 care catalizează formarea metabolitului activ 10,11-epoxycarbamazepină. Administrarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori ai CYP3A4 poate determina creșterea concentrației plasmatice de carbamazepină și apariția reacțiilor adverse. Administrarea în asociere cu inductori ai CYP3A4 poate crește rata de metabolizare a carbamazepinei, cu eventuala scădere a concentrației plasmatice de carbamazepină și a efectului terapeutic. La întreruperea administrării unui inductor CYP3A4, se poate reduce rata de metabolizare a carbamazepinei, cu creșterea concentrațiilor plasmatice de carbamazepină.

Carbamazepina este un puternic inductor al CYP3A4 și al altor sisteme enzimatice hepatice de fază I și fază II și astfel pot scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate în principal de către CYP3A4 și administrate în asociere cu aceasta, prin inducerea transformării acestora.

Enzima care intervine la om în formarea derivatului 10,11-transdiol din 10,11-epoxycarbamazepină este o epoxid-hidrolază microsomală. Administrarea concomitentă de inhibitori ai acestei enzime poate conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice de 10,11-epoxycarbamazepină.

Interațiuni care conduc la o contraindicație

Este contraindicată utilizarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO). În situații clinice favorabile, tratamentul cu IMAO trebuie întrerupt cu cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină sau mai mult, dacă situația clinică permite (vezi pct. 4.3).

Medicamente care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei

Deoarece concentrațiile plasmatică crescute de carbamazepină pot determina reacții adverse (de exemplu, amețeli, somnolență, ataxie, diplopie) dozajul carbamazepinei trebuie ajustat corespunzător și/sau trebuie monitorizate concentrațiile plasmatică, atunci când se administrează concomitent următoarele:

- *Analgezice, antiinflamatoare* - dextropropoxifen;
- *Androgeni* - danazol;
- *Antibiotice* - macrolide (de exemplu, eritromicină, claritromicină), ciprofloxacina;
- *Antidepresive* - fluoxetină, fluvoxamină, paroxetină, trazodon;
- *Antiepileptice* - vigabatrină;
- *Antifungice* - azoli (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol); a se recomanda anticonvulsivante 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;
- *Medicație cardiovasculară* - diltiazem, verapamil;
- *Medicație gastrointestinală* - posibil cimetidină, omeprazol;
- *Altele*: suc de grepfrut, nicotinamidă (doar în doze mari).

Medicamente care pot crește nivelul plasmatic al metabolitului activ 10,11-epoxycarbamazepină

Deoarece nivelul plasmatic crescut al 10,11-epoxycarbamazepinei poate determina reacții adverse (de exemplu, amețeli, somnolență, ataxie, diplopie), doza de carbamazepină trebuie ajustată corespunzător, și/sau concentrațiile plasmatică trebuie monitorizate la administrarea concomitentă cu: quetiapină, primidonă, progabidă, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă și brivaracetam.

Medicamente care pot scădea concentrația plasmatică a carbamazepinei

Este posibil ca doza de carbamazepină să trebuiască ajustată atunci când aceasta se administrează concomitent cu:

- *Antiepileptice* - oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină (pentru a evita intoxicația cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrației plasmatică a fenitoinii până la 13 micrograme/mL înainte de adăugarea carbamazepinei la tratament) și fosfenitoină, primidonă, și deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam;
- *Antineoplazice* - cisplatină sau doxorubicină;
- *Antituberculoase* - rifampicină;
- *Bronhodilatatoare sau medicamente antiastmatice* - teofilină, aminofilină;
- *Medicamente dermatologice* - isotretinoină;
- *Altele* - preparate fitoterapeutice pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmatică ale altor medicamente administrate concomitent

Carbamazepina poate scădea concentrația plasmatică, diminua sau chiar aboli acțiunea anumitor medicamente. Dozele următoarelor medicamente ar putea necesita ajustări, în funcție de situația clinică:

- *Analgezice, antiinflamatoare* - buprenorfină, metadonă, acetaminofen (administrarea pe termen lung a carbamazepinei și a paracetamolului poate determina hepatotoxicitate), tramadol;
- *Antibiotice* - doxiciclină, rifabutin;
- *Anticoagulante* - anticoagulante orale (de exemplu, warfarină, rivaroxaban, dabigatran, apixaban și edoxaban);
- *Antidepresive* - bupropionă, citalopram, nefazodonă, mianserină, trazodonă, sertralină, antidepresive triciclice (de exemplu, imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină);
- *Antiemetice* - aprepitant;

- *Antiepileptice* - clobazam, clonazepam, etosuximid, lamotrigină, eslicarbazepină, oxcarbazepină, primidonă, tiagabină, topiramă, acid valproic, zonisamidă. 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; a se recomanda anticonvulsivante alternative;
- *Antihelmintice* - albendazol;
- *Antineoplazice* - imatinib, ciclofosfamidă, lapatinib, temsirolimus;
- *Antipsihotice* - clozapină, haloperidol și bromperidol, olanzapină, quetiapină, risperidonă, aripiprazol, paliperidonă;
- *Anxiolitice* - alprazolam;
- *Antivirale* - inhibitori ai proteazei în tratamentul HIV (de exemplu, indinavir, ritonavir, saquinavir);
- *Bronhodilatatoare sau medicamente antiastmatice* - teofilină;
- *Contraceptive* - contraceptive hormonale (se recomandă metode contraceptive alternative);
- *Medicație cardiovasculară* - digoxină, blocante ale canalelor de calciu din clasa dihidropiridinelor (de exemplu, felodipină), simvastatină, atorvastatină, lovastatină, cerivastatină, ivabradină;
- *Corticosteroizi* - prednisolon, dexametazonă;
- *Medicamente pentru disfuncția erectilă* - tadalafil;
- *Imunosupresoare* - ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus;
- *Medicație tiroidiană* - levotiroxină;
- *Altele* - medicamente care conțin estrogen și/sau progesteron.

Asocieri care pot fi luate în considerare

S-a raportat că utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a levetiracetamului determină creșterea toxicității carbamazepinei.

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

Asocierea carbamazepinei și a litiului poate determina neurotoxicitate crescută, chiar dacă concentrațiile plasmatice ale litiului sunt în limitele terapeutice. Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a metoclopramidei sau a carbamazepinei și a neurolepticilor (haloperidol, tioridazină) poate determina creșterea reacțiilor adverse neuronale.

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

Carbamazepina poate antagoniza efectele miorelaxanțelor nedepolarizante (de exemplu, pancuroniu); poate fi necesară creșterea dozei acestora, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție având în vedere posibilitatea recuperării mai rapide din blocajul neuromuscular.

Similar cu alte medicamente psihoactive, carbamazepina poate scădea toleranța la alcoolul etilic; prin urmare, se recomandă ca pacienții să nu consume alcool etilic în timpul tratamentului.

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei cu anticoagulante orale cu acțiune directă (rivaroxaban, dabigatran, apixaban, endoxaban) poate determina scăderea concentrației plasmatice a anticoagulantului, cu apariția riscului de tromboză. De aceea, dacă este necesară utilizarea concomitentă a celor două medicamente, se recomandă o monitorizare atentă a semnelor și simptomelor de tromboză.

Interferență cu anumite teste serologice

Carbamazepina poate conduce la un rezultat fals pozitiv privind concentrația perfenazinei, în cadrul analizei HPLC, din cauza interferenței.

Carbamazepina și 10,11-epoxi-metabolitul său pot conduce la rezultate fals pozitive ale concentrațiilor antidepresivelor triciclice, în cadrul testelor imunologice prin fluorescență polarizată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

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

Sarcina

Prezentarea riscului asociat cu utilizarea medicamentelor antiepileptice în general

Specialiștii trebuie să ofere sfaturi cu privire la riscurile potențiale pentru făt cauzate atât de convulsii, cât și de tratament antiepileptic, tuturor femeilor aflate la vârsta fertilă care iau tratament antiepileptic și, în special, femeilor care planifică sarcina și femeilor care sunt însărcinate.

Înteruperea bruscă a tratamentului cu antiepileptice trebuie evitată deoarece acest lucru poate duce la apariția convulsiilor care ar putea avea consecințe severe asupra femeii și asupra fătului.

Monoterapia este de preferat ori de câte ori este posibil, în cazul femeilor gravide deoarece un tratament cu mai multe medicamente antiepileptice poate fi asociat cu un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale, față de monoterapie. Acest lucru depinde însă și de medicamentele antiepileptice care se asociază.

Prezentarea riscului asociat cu carbamazepina

Se știe că nou născuții mamelor cu epilepsie netratată sunt mai predispuși la tulburări de dezvoltare intrauterină, inclusiv la malformații - sindromul anticonvulsivant fetal. Printre manifestările acestuia se numără: spina bifida, defecte craniofaciale (cheilo/palatoschizis), malformații cardiovasculare, hipospadias și multe alte defecte somatice. Pacientele trebuie prevenite cu privire la riscul crescut de apariție a acestor probleme la făt, cu oferirea posibilității efectuării un screening antenatal.

Pe baza datelor dintr-un registru de sarcini nordamerican, rata malformațiilor congenitale majore, definite ca anomalie structurală cu răsunset chirurgical, medical sau estetic, diagnosticate în primele 12 săptămâni de la naștere a fost de 3.0% (95% CI între 2.1 și 4.2%) în rândul mamelor expuse la carbamazepină în monoterapie în primul trimestru și de 1.1% (95%CI între 0,35 și 2,5%) în rândul gravidelor care nu au luat niciun medicament antiepileptic (risc relativ 2.7, 95%CI între 1.1 și 7.0).

Carbamazepină Slavia trece bariera placentară. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscul de apariție a malformațiilor congenitale, precum și alte efecte adverse de dezvoltare a fătului. La om, expunerea la carbamazepină în timpul sarcinii este asociată cu apariția frecventă a malformațiilor, fiind de 2-3 ori mai mare decât la populația generală, care prezintă o frecvență de 2-3%. Malformații precum defecte ale tubului neural (spina bifida), malformații craniofaciale (precum buză despicată), malformații cardiovasculare, hipospadias, hipoplazia degetelor, precum și alte anomalii ce afectează diverse sisteme de organe, au fost raportate la copii mamelor ce au utilizat carbamazepină în timpul sarcinii. Se recomandă supravegherea specializată, antenatală pentru aceste malformații. Tulburări de neurodezvoltare au fost raportate la copii născuți de mame cu epilepsie ce au utilizat carbamazepină în monoterapie sau cu alte antiepileptice, în timpul sarcinii. Studiile privind riscul de afectare a neurodezvoltării la copii expuși la carbamazepină în timpul sarcinii sunt contradictorii, dar riscul nu poate fi exclus.

Carbamazepina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscurile potențiale, după o examinare atentă a altor alternative de tratament. Femeile trebuie complet informate cu privire la riscurile care pot apărea la administrarea carbamazepinei în timpul sarcinii.

Considerente clinice

Luând aceste date în considerare, se fac următoarele recomandări:

- Gravidele cu epilepsie trebuie să fie monitorizate cu atenție deosebită;
- Dacă în timpul tratamentului cu Carbamazepină Slavia apare sarcina sau este planificată o sarcină sau dacă în timpul sarcinii apare necesitatea începerii tratamentului cu Carbamazepină Slavia, beneficiile terapeutice trebuie să fie atent cântărite în raport cu riscurile, mai ales în primele 3 luni de sarcină;
- La femeile de vârstă fertilă, Carbamazepină Slavia trebuie să fie prescrisă, în mod ideal, ca monoterapie, deoarece incidența anomaliilor congenitale la nou născuții femeilor tratate cu o combinație de

antiepileptice este mai mare decât în cazul celor care primesc monoterapie. Riscul de malformații în urma expunerii la carbamazepină în politerapie variază în funcție de medicamentele administrate și poate fi mai mare în caz că se asociază și valproat;

- Dovezile sugerează că riscul de malformație cu carbamazepină poate fi dependent de doză - de exemplu, la doze sub 400 mg pe zi, ratele malformațiilor au fost mai mici decât la administrarea unor doze mai mari de carbamazepină. Dacă se bazează pe o evaluare atentă a riscurilor și a beneficiilor, nu există nicio altă opțiune de tratament alternativă, iar tratamentul cu carbamazepină este continuat, trebuie folosită monoterapia și cea mai mică doză eficientă de carbamazepină. De asemenea, se recomandă monitorizarea nivelurilor plasmatiche. Concentrația plasmatică ar putea fi menținută în partea inferioară a intervalului terapeutic de la 4 la 12 micrograme / ml, cu condiția să se mențină controlul crizelor.;
- În timpul sarcinii, un tratament antiepileptic eficace nu trebuie întrerupt, deoarece agravarea bolii este deopotrivă în detrimentul mamei și al fătului.

Monitorizare și profilaxie

Se cunoaște că în timpul sarcinii apare un deficit de acid folic. De asemenea, s-a raportat faptul că anumite medicamente antiepileptice agravează carența de acid folic. Este posibil ca tocmai această carență să contribuie la creșterea incidenței malformațiilor congenitale la nou născuții femeilor tratate cu antiepileptice în timpul sarcinii. De aceea, se recomandă administrarea suplimentelor alimentare cu acid folic atât înaintea, cât și în timpul sarcinii.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie depuse toate eforturile pentru a trece la un tratament alternativ adecvat înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției. Dacă o femeie rămâne gravidă în timp ce ia carbamazepină, ar trebui trimisă la un specialist pentru a reevalua tratamentul cu carbamazepină și a lua în considerare opțiunile alternative de tratament.

Nou-născuți

În scopul prevenirii sindromului hemoragic prin inducție enzimatică, se recomandă administrarea vitaminei K₁, atât la gravidă în ultimele săptămâni de sarcină, cât și la nou născut.

Au fost raportate câteva cazuri de convulsii și/sau depresie respiratorie la nou-născuții femeilor tratate cu politerapie anticonvulsivantă care a inclus și carbamazepină. S-au raportat, de asemenea, câteva cazuri de vărsături, diaree și/sau scădere a apetitului alimentar la nou născut, asociate cu utilizarea carbamazepinei de către mamă. Aceste reacții sugerează un sindrom de sevraj la nou născut.

Studiile pe animale au relevat toxicitate la nivel reproductiv (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Prezentarea riscului

Carbamazepina se excretă în laptele matern (aproximativ 25-60% din concentrația plasmatică). Totuși, avantajele alăptării la sân se pun în balanță cu riscul foarte îndepărtat de reacții adverse la sugar. Astfel, 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). Dat fiind că există raportări de cazuri de hepatită colestatică la nou-născuții expuși la carbamazepină în perioada antenatală și/sau în timpul alăptării, este necesară supravegherea atentă și din acest punct de vedere.

Femei cu potențial fertil

Carbamazepina nu trebuie utilizată la femeile aflate la vârstă fertilă, cu excepția cazului în care beneficiul potențial este considerat a depăși riscurile, în urma unei examinări atente a opțiunilor alternative de tratament. Femeia ar trebui să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscul potențialelor leziuni asupra fătului dacă se va utiliza carbamazepină în timpul sarcinii și, prin urmare, importanța planificării oricărei sarcini. Testarea sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină.

Contracepția

Din cauza efectului inductor enzimatic, carbamazepina poate determina lipsa unui efect terapeutic în cazul contraceptivelor orale care conțin estrogen și/sau progesteron. Femeile care pot rămâne gravide trebuie sfătuite să folosească metode alternative de contracepție în timpul tratamentului cu carbamazepină și timp de 2 săptămâni după oprirea tratamentului. Conform recomandărilor FSRH Clinical Guidance: Drug Interactions with Hormonal Contraception), femeile care au un tratament activ cu carbamazepină este de preferat să schimbe metoda de contracepție la una care să nu fie afectată de către medicamentele inductoare enzimatic (de exemplu, dispozitiv intrauterin tip sterilet cu fir de cupru și sterilet cu eliberare intrauterină de levonorgestrel sau soluție injectabilă unidoză cu progestogeni).

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 atât de afecțiunea medicală provocatoare de convulsii, cât și de reacțiile adverse cum ar fi, amețeli, somnolență, ataxie, diplopie, afectarea acomodării și vedere încețoșată, raportate la administrarea carbamazepinei, mai ales la începutul tratamentului sau la modificarea dozei. De aceea, pacienții trebuie să manifeste precauție în ceea ce privește conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau lucrul în situații în care nu există o susținere stabilă.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Anumite tipuri de reacții adverse apar foarte frecvent sau frecvent, mai ales la începutul tratamentului, la doze inițiale prea mari sau la vârstnici, de exemplu, tulburări la nivelul sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie), tulburări gastrointestinale (greață, vărsături), reacții cutanate alergice.

Reacțiile adverse dependente de doză se ameliorează, de obicei, în câteva zile, fie spontan, fie după reducerea tranzitorie a dozei. Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC) pot indica un supradozaj sau o fluctuație semnificativă a concentrațiilor plasmatiche. În aceste cazuri se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche și divizarea dozei zilnice totale în 3-4 prize.

Reacțiile adverse observate în timpul studiilor clinice sunt enumerate în conformitate sistemul de clasificare MedDRA, respectiv pe organe, aparate și sisteme. În cadrul fiecărei clase, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În aprecierea frecvenței se utilizează 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).

| 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> | supresie medulară |
| Tulburări ale sistemului imunitar | |
| <i>Rare</i> | reacții de hipersensibilitate întârziată multi-organ cu febră, erupții cutanate, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralгии, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, teste hepatice alterate și sindromul dispariției ductelor biliare (distrugerea și dispariția căilor biliare intrahepatice), în diferite combinații |

| | |
|--|---|
| | pot fi afectate și alte organe, de exemplu, ficat, plămâni, rinichi, pancreas, miocard, colon |
| <i>Foarte rare</i> | reații anafilactice, angioedem, hipogamaglobulinemie |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | erupția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) |
| Infecții și infestări | |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | reactivarea infecției cu virusul herpetic uman tip 6 (HHV6) |
| Tulburări endocrine | |
| <i>Frecvente</i> | edem, retenție hidrică, creștere în greutate, hiponatremie și scăderea osmolarității plasmei din cauza unui efect de tip hormon antidiuretic, care a determinat în cazuri rare intoxicație cu apă însoțită de letargie, vărsături, cefalee, stare confuzională, tulburări neurologice |
| <i>Foarte rare</i> | galactoree, ginecomastie |
| Tulburări metabolice și de nutriție | |
| <i>Rare</i> | deficit de acid folic, scăderea apetitului |
| <i>Foarte rare</i> | porfirie acută (porfirie acută intermitentă și porfirie variegată), porfirie non-acută (porfirie cutanată tardivă) |
| <i>Cu frecvență necunoscută</i> | hiperamoniemie |
| Tulburări psihice | |
| <i>Rare</i> | halucinații (vizuale sau auditive), depresie, agresivitate, agitație, neliniște, stare confuzională |
| <i>Foarte rare</i> | reactivarea 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 (de exemplu, tremor, asterixis, distonie, ticuri), nistagmus |
| <i>Rare</i> | diskinezie orofacială, tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (de exemplu, disartrie, vorbire neclară), coreoatetoză, neuropatie periferică, parestezii, pareze |
| <i>Foarte rare</i> | sindrom neuroleptic malign, meningită aseptică cu mioclonii și eozinofilie periferică, disgeuzie |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | sedare, tulburări de memorie |
| Tulburări oculare | |
| <i>Frecvente</i> | tulburări de acomodare (vedere încețoșată) |
| <i>Foarte rare</i> | opacifierea cristalinului, conjunctivită |
| Tulburări acustice și vestibulare | |
| <i>Foarte rare</i> | tulburări de auz (de exemplu, tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări în percepția tonalității) |
| Tulburări cardiace | |
| <i>Rare</i> | tulburări de conducere cardiacă |
| <i>Foarte rare</i> | aritmii, bloc atrio-ventricular cu sincopă, bradicardie, insuficiență cardiacă congestivă, agravarea bolii coronariene |
| Tulburări vasculare | |
| <i>Rare</i> | hipotensiune sau hipertensiune arterială |
| <i>Foarte rare</i> | colaps circulator, embolism (de exemplu, embolie pulmonară), tromboflebită |

| | |
|---|---|
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | |
| <i>Foarte rare</i> | reacții de hipersensibilitate pulmonară manifestate prin febră, dispnee, pneumonită sau pneumonie |
| Tulburări gastrointestinale | |
| <i>Foarte frecvente</i> | greață, vărsături |
| <i>Frecvente</i> | xerostomie, iritație rectală la folosirea supozitoarelor |
| <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 |
| Tulburări hepatobiliare | |
| <i>Rare</i> | hepatită colestatică, parenchimotoasă (hepatocelulară) sau mixtă, sindromul dispariției ductelor biliare, icter |
| <i>Foarte rare</i> | insuficiență hepatică, hepatită granulomatoasă |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | |
| <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*, necroliză epidermică toxică, fotosensibilitate, eritem poliform, eritem nodos, tulburări de pigmentare, purpură, acnee, hiperhidroză, alopecie, hirsutism |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | pustuloză acută exantematică generalizată (AGEP**), keratoză lichenoidă, onicomadeză |
| Tulburări osteomusculare și ale țesutului conjunctiv | |
| <i>Rare</i> | slăbiciune musculară |
| <i>Foarte rare</i> | tulburări ale metabolismului osos (scăderea concentrației plasmatice a calciului și 25-hidroxi-colecalciferolului), care determină osteomalacie, osteoporoză, artralgi, mialgii, crampe musculare |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | fracturi |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | |
| <i>Foarte rare</i> | nefrită tubulointerstițială, insuficiență renală, disfuncție renală (de exemplu, albuminurie, hematurie, oligurie și creșterea uremiei/azotemiei), retenție urinară, polachiurie |
| Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui | |
| <i>Foarte rare</i> | tulburări sexuale/disfuncție erectilă, alterarea spermatogenezei (scăderea numărului și/sau a mobilității spermatozoizilor) |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | |
| <i>Foarte frecvente</i> | fatigabilitate |
| Investigații diagnostice | |
| <i>Foarte frecvente</i> | valori crescute ale gama-glutamyl transferazei (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> | tensiune intraoculară crescută, hipercolesterolemie, valori crescute ale HDL, valori crescute ale trigliceridelor; teste tiroidiene alterate: valori scăzute ale L-tiroxinei (tiroxina liberă, tiroxina, tri-iodotironina) și valori crescute ale TSH, de regulă, fără manifestări clinice; valori crescute ale prolactinei |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | scăderea densității osoase |
| Leziuni, intoxicații și complicații procedurale | |
| <i>Cu frecvență necunoscută**</i> | căderi accidentale (asociate cu reacțiile adverse induse de tratamentul cu carbamazepină respectiv, ataxie, amețeli, somnolență, hipotensiune arterială, stare de confuzie, sedare) – vezi pct. 4.4 |

* În unele țări asiatice, raportat ca reacție adversă rară (vezi pct. 4.4).

** Reacții adverse suplimentare, provenite din raportări spontane (frecvența este necunoscută).

Există raportări de cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi și în cazul pacienților tratați pe termen lung cu carbamazepină. Mecanismul prin care carbamazepina afectează metabolismul osos nu este încă identificat.

Există numeroase dovezi referitoare la asocierea dintre anumiți markeri genetici și incidența reacțiilor adverse cutanate la carbamazepină, precum SSJ, NET, DRESS, AGEP și erupția maculopapulară. La pacienții de origine japoneză și europeană, apariția acestor reacții se asociază cu prezența alelei HLA-A*3101. Un alt marker, HLA-B-*1502, se asociază strâns cu apariția SSJ și NET în rândul indivizilor de origine chineză han, thailandeză și din alte populații asiatice (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 din România <http://www.anm.ro>.

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, aparatul cardiovascular, aparatul respirator și reacțiile adverse menționate la pct. 4.8.

Sistemul nervos central: deprimarea SNC, dezorientare, alterarea stării de conștiință, somnolență, agitație, halucinații, comă, vedere încețoșată, vorbire neclară, dizartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie orofacială, inițial hiperreflexie apoi hiporeflexie, convulsii, tulburări psihomotorii, mioclonii, 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 gastrointestinal: vărsături, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale.

Sistemul osteomuscular: sunt raportate de cazuri de rabdomioliză, ca manifestare a toxicității carbamazepinei.

Funcția renală: retenție urinară, oligurie sau anurie; retenție lichidiană, intoxicație cu apă din cauza efectului ADH-like al carbamazepinei.

Rezultate paraclinice: hiponatremie, posibil acidoză metabolică, posibil hiperglicemie, creșteri ale creatin-fosfokinazei musculare.

Tratament

Nu există antidot specific.

Tratamentul inițial este ghidat de manifestările clinice. Pacientul trebuie internat în spital. Se determină concentrația plasmatică pentru confirmarea intoxicației cu carbamazepină și aprecierea mărimii supradozei.

Se procedează la golirea stomacului, lavaj gastric și administrarea de cărbune activat. Întârzierea golirii stomacului poate determina prelungirea absorbției, cu posibile recăderi în perioada de recuperare. Se recomandă îngrijiri medicale într-o unitate de terapie intensivă, cu monitorizare cardiacă și corectarea oricărui dezechilibru electrolitic.

Recomandari speciale

Unii specialiști recomandă hemoperfuzia prin cărbune activat. Hemodializa este o măsură eficientă pentru tratarea supradozajului cu carbamazepină. Trebuie anticipată recăderea și agravarea simptomatologiei în ziua a doua și a treia după supradozaj, din cauza absorbției întârziate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, agent neurotrop și psihotrop, derivați de carboxamidă; codul ATC: N03AF01. Carbamazepina este derivat de dibenzazepină.

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

Mecanismul de acțiune

Carbamazepina acționează în principal asupra canalelor de sodiu voltaj-dependente. Celelalte mecanisme de acțiune nu sunt elucidate decât parțial. Carbamazepina stabilizează membranele nervoase aflate în stare hiperexcitată, 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 medie, în cazul comprimatelor obișnuite concentrațiile plasmatice maxime 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 clinic între diversele forme de administrare orală. După o doză orală unică de 400 mg carbamazepină (comprimate) concentrația plasmatică maximă de carbamazepină nemetabolizată este în medie aproximativ 4,5 micrograme/mL.

Biodisponibilitatea carbamazepinei administrată pe cale orală este cuprinsă între 85-100%.

Ingestia de alimente nu are o influență semnificativă asupra vitezei de absorbție și a biodisponibilității carbamazepinei, indiferent de forma de dozare a produsului.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă în aproximativ 1 până la 2 săptămâni, în funcție de pacient, depinzând atât de autoinducția enzimatică a carbamazepinei, cât și de heteroinducția realizată de alte medicamente inductoare enzimatic, precum și de starea dinaintea tratamentului, de doză și de durata medicației.

Diferitele preparate care conțin carbamazepină pot diferi din punct de vedere al biodisponibilității. Pentru a evita scăderea efectului, apariția convulsiilor sau a unor reacții adverse exagerate este prudent să nu se schimbe produsul administrat.

Distribuție

Admițând că absorbția carbamazepinei este completă, volumul aparent de distribuție este între 0,8 și 1,9 L/kg. Carbamazepina traversează bariera fetoplacentară.

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 laptele matern sunt echivalente cu 25-60% din concentrația plasmatică corespunzătoare.

Metabolizare

Carbamazepina este metabolizată în ficat, sub acțiunea citocromului P450-3A4. Principalul metabolit, activ farmacologic, este 10,11-epoxicarbamazepina. Mai departe, sub acțiunea epoxid-hidrolazei microsomale, 10,11-epoxicarbamazepina se transformă într-un derivat 10,11-transdiol, care se poate găsi și sub formă glucuronidată. Un alt metabolit al acestei căi este 9-hidroximetil-10-carbamoil acridanul, care poate interfera testele cromatografice. După administrarea orală a unei doze unice de carbamazepină, aproximativ 30% se elimină urinar sub formă de metaboliți finali ai căii epoxidice.

Alte căi importante de metabolizare conduc la formarea unor derivați monohidroxilați de carbamazepină, precum și la N-glucuronida carbamazepinei, produsă sub acțiunea uridin-difosfat glucuronoziltransferazei (UGT2B7) prezentă în microsomi de la nivel hepatic, renal și intestinal.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al carbamazepinei nemodificate este de aproximativ 36 de ore, după o doză orală unică, iar după administrarea repetată este de numai 16 până la 24 de ore (prin autoinducția monooxigenazei hepatice), în funcție de durata tratamentului. La pacienții tratați concomitent cu alte medicamente inductoare enzimatic (de exemplu, fenitoină, fenobarbital) timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 9-10 ore.

După o doză orală unică de 10,11-epoxicarbamazepină ca atare, timpul mediu de înjumătățire plasmatică al acesteia este de aproximativ 6 ore.

După administrarea pe cale orală a unei doze unice de 400 mg carbamazepină, 72% se excretă în urină și 28% în scaun. Din doza inițială, aproximativ 2% se regăsesc în urină sub formă nemetabolizată și aproximativ 1% sub formă de 10,11-epoxicarbamazepină.

Variații individuale

Concentrațiile plasmatice considerate „terapeutice” ale carbamazepinei pot varia considerabil interindividual, și anume, între 4-12 micrograme/mL (17-50 micromoli/L). Concentrațiile de 10,11-epoxycarbamazepină (metabolitul farmacologic activ al carbamazepinei) reprezintă aproximativ 30% din acestea.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Din cauza eliminării crescute a carbamazepinei, copiii pot necesita doze mai mari (în mg/kg) decât adulții pentru a se putea menține concentrațiile terapeutice.

Vârstnici (> 65 ani)

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

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor farmacologice convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate, toleranța locală, genotoxicitatea și potențialul carcinogen. Totuși, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude existența unui efect teratogenic 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. Totuși, nu există indicații că aceste observații sunt relevante pentru uzul terapeutic la om.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile pe animale

Dovezile cumulate provenite din mai multe studii la animale (șoarece, șobolan și iepure) indică faptul că, la doze relevante pentru administrarea la om, carbamazepina fie nu are potențial teratogenic, fie are, dar este minor. Totuși, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude efectul teratogenic al carbamazepinei la om. În studiile de reproducere desfășurate la șobolani, puii alăptați au prezentat o creștere redusă în greutate în cazul unei doze materne de 192 mg/kg/zi.

Fertilitate

În studiile de toxicitate cronică, care au fost efectuate pe șobolani la care s-a administrat carbamazepină, s-au observat atrofia testiculară și aspermatogeneză. Intervalul de siguranță (LOAEL, NOAEL) pentru apariția acestui efect rămâne necunoscut.

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 transparent/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 5 blistere din PVC transparent/Al a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Slavia Pharm S.R.L.
B-dul Theodor Pallady nr. 44C,
032266, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6952/2014/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022