

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TIMONIL 100 mg/5 ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml suspensie orală (o măsură dozatoare) conțin carbamazepină 100 mg.

Un ml suspensie orală conține carbamazepină 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: parahidroxibenzoat de metil (E 218) 6 mg, parahidroxibenzoat de propil (E 216) 2,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie de culoare albă până la slab roșiatică, cu miros caracteristic de vanilie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TIMONIL este indicat în:

- tratamentul epilepsiei;
- convulsii parțiale simple (convulsii focale), convulsii parțiale complexe (convulsii psihomotorii);
- convulsii generalizate tonico-clonice, epilepsie grand mal, cu origine focală (sleep grand mal, grand mal difuză);
- forme mixte de epilepsie;
- Notă: TIMONIL nu este eficace în crizele akinetice (petit mal) și convulsiile mioclonice. Mai mult, unele evidențe sugerează o exacerbare a convulsiilor care poate surveni la pacienții cu absențe atipice.
- tratamentul nevralgiei de trigemen;
- tratamentul nevralgiei de glosofaringian;
- tratamentul neuropatiei diabetice dureroase;
- tratamentul convulsiilor non-epileptice din scleroza multiplă, cum sunt nevralgia de trigemen, convulsiile tonice, disartria paroxistică și ataxia, parestezia paroxistică și atacurile de panică;
- prevenirea convulsiilor în sindromul de sevraj alcoolic; TIMONIL poate fi utilizat în prevenirea convulsiilor asociate sindromului de sevraj din dezalcoolizare numai în condiții de spitalizare;
- profilaxia tulburărilor maniaco-depresive la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu;
- tratamentul episoadelor maniacale.

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 (Consultați informațiile despre testarea genetică și reacțiile cutanate la pct. 4.4).

Doze

TIMONIL se administrează oral, cu o cantitate suficientă de lichid, indiferent de orarul meselor, uzual în 2-3 doze divizate.

Deoarece administrarea unei doze de carbamazepină în formă lichidă va determina o concentrație plasmatică maximă mai crescută decât administrarea aceleiași doze sub formă de comprimate, tratamentul cu TIMONIL se începe gradat, adaptat individual, cu o doză inițială mică, unică, în funcție de tipul și severitatea tabloului clinic. După aceea, doza este crescută lent până la doza de întreținere cea mai eficientă, pentru a evita apariția reacțiilor adverse asupra SNC, cum sunt amețelile și letargia.

În general, doza zilnică se administrează în mai multe prize. În unele cazuri s-a dovedit eficiență împărțirea dozei zilnice totale în 4-5 prize separate.

Schimbarea terapiei de la comprimate la forma lichidă se realizează prin administrarea aceleiași doze totale divizată în mai multe doze mai scăzute.

Doza zilnică uzuală este de 400 - 1200 mg carbamazepină. De regulă, nu trebuie depășită o doză totală zilnică de 1600 mg carbamazepină, deoarece la doze mari reacțiile adverse apar mai frecvent.

Doza terapeutică trebuie ajustată, în special în terapia combinată, prin determinarea nivelurilor plasmatică și în funcție de eficacitatea clinică. Experiența a evidențiat faptul că nivelul terapeutic al carbamazepinei este cuprins între 4 și 12 micrograme/ml.

În unele cazuri individuale, doza necesară poate fi diferită de doza inițială recomandată și de dozele de întreținere recomandate (de exemplu, când metabolismul medicamentului este accelerat datorită inducției enzimatice sau datorită interacțiunilor medicamentoase în terapia combinată). Carbamazepina este de preferat a fi folosită în monoterapie pentru tratamentul epilepsiei.

Tratamentul trebuie supravegheat de către un medic specialist, cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Dacă tratamentul se schimbă de la un alt antiepileptic pentru a folosi carbamazepină, doza medicamentului antiepileptic care va fi întrerupt, se va reduce gradat.

Se recomandă următoarele doze:

Epilepsie:

Se recomandă o creștere treptată a dozelor cu ajustarea individuală a schemei de tratament în funcție de starea clinică a pacientului. Determinarea concentrației plasmatică a carbamazepinei poate fi utilă în stabilirea dozei optime.

Adulți:

Doza inițială recomandată este de 200 - 400 mg pe zi (100-200 mg o dată sau de două ori pe zi, 5-10 ml TIMONIL suspensie orală), care se mărește treptat până la o doză zilnică de întreținere de 800 -1200 mg pe zi (40-60 ml TIMONIL suspensie orală), administrată în trei doze. În unele cazuri doze de 1600 mg sau chiar 2000 mg pot fi necesare.

La vârstnici: este necesară ajustarea dozelor, datorită potențialelor interacțiuni medicamentoase, schema terapeutică fiind atent selectată la această grupă de vârstă.

Copii:

În general, pentru copii doza medie de întreținere este de 10 - 20 mg/kg greutate corporală și zi, divizată în mai multe prize.

Se recomandă următoarea schemă de dozare:

	<u>doză zilnică inițială*</u>	<u>doză zilnică de întreținere*</u>
până la 1 an	1 dată 100 mg	o dată 100 - 200 mg (5-10 ml suspensie orală pe zi)
1 - 5 ani	1 - 2 ori câte 100 mg	2 ori câte 100 - 200 mg (10-20 ml suspensie orală pe zi)

6 - 10 ani	2 ori câte 100 mg	3 ori câte 100 – 200 mg (20-30 ml suspensie orală pe zi, administrați în doze divizate)
11 - 15 ani	2 - 3 ori câte 100 mg	3 ori câte 200 – 300 mg sau 3 - 5 ori câte 200 mg (30-50 ml pe zi, administrați în doze divizate)

* o măsură dozatoare conține 5 ml suspensie orală cu un conținut de 100 mg carbamazepină.

La copiii cu vârsta sub 4 ani se recomandă, pe baza experienței clinice, să se înceapă, de preferință, cu o doză zilnică de 20 - 60 mg (1-3 ml TIMONIL suspensie orală). Această doză zilnică poate fi mărită o dată la două zile cu 20 – 60 mg carbamazepină, până la atingerea dozei terapeutice necesare. Totuși, nu trebuie să se depășească limitele de dozare indicate mai sus. Pe baza experienței clinice, la copii cu vârsta peste 4 ani, doza inițială poate fi de 100 mg carbamazepină pe zi (5 ml TIMONIL suspensie orală). Această doză poate fi crescută din două în două zile sau o dată pe săptămână cu până la 100 mg carbamazepină pe zi, până când este atinsă doza terapeutică. Totuși, nu trebuie să se depășească limitele de dozare indicate mai sus. Când este posibil TIMONIL este de preferat să fie administrat în monoterapie în tratamentul epilepsiei. În cazul asocierii TIMONIL la alte antiepileptice existente în tratamentul unui pacient cu epilepsie, doza de TIMONIL se crește treptat în timp ce medicația concomitentă se menține sau se ajustează în mod corespunzător.

Nevralgia de trigemen, nevralgia de glosofaringian:

Se începe cu o doză inițială recomandată de 200-400 mg carbamazepină (10-20 ml TIMONIL suspensie orală), până la dispariția durerii, apoi cu o doză medie de 400-800 mg carbamazepină (în 3-4 prize). În unele cazuri este posibil să se continue tratamentul cu o doză de întreținere mai scăzută de 400 mg carbamazepină (în 1-2 prize).

La pacienții vârstnici și la cei sensibili este suficientă o doză inițială de 200 mg carbamazepină/zi (10-20 ml TIMONIL suspensie orală).

Neuropatia diabetică:

Doza medie zilnică este de 600 mg carbamazepină, în cazuri excepționale poate fi mai mare de 1200 mg, administrată în 3 prize.

Convulsii non-epileptice în scleroza multiplă:

Doza medie zilnică este de 400 –800 mg carbamazepină administrată în 2-4 prize.

Prevenirea crizelor la pacienții cu sindrom de sevraj din dezalcoolizare:

Doza medie zilnică este de 600 mg carbamazepină în 3 prize. În cazuri severe, doza poate fi mărită în primele zile până la 1200 mg carbamazepină, administrată în 3 prize.

Nu se recomandă asocierea medicamentului TIMONIL cu sedative/hipnotice.

Totuși, în funcție de nevoia pacientului, TIMONIL poate fi asociat cu alte medicamente utilizate în tratamentul sindromului de sevraj alcoolic.

Concentrațiile plasmatiche de carbamazepină trebuie să fie verificate periodic.

Având în vedere posibilele reacții adverse la nivelul sistemului nervos central și vegetativ, este recomandată monitorizarea clinică atentă (vezi pct. 4.8).

Profilaxia tulburărilor maniaco-depresive la pacienții care nu răspund la terapia cu litiu:

Doza inițială este de 100-200 mg zilnic, divizată în mai multe prize, crescând treptat până la controlul adecvat al simptomatologiei sau până la atingerea unei doze totale de 1600 mg/zi, administrată în mai multe prize. Doza uzuală de întreținere este de 400-600 mg carbamazepină/zi (20-30 ml TIMONIL suspensie orală), administrată în 3-4 prize.

Tratamentul perioadelor maniacale:

De obicei este suficientă o doză inițială de 900 mg carbamazepină. Se recomandă împărțirea acesteia în două doze individuale diferite, doza mai mare fiind administrată seara. Se recomandă ca tratamentul cu această doză să dureze mai multe săptămâni, înainte de a reduce doza.

În orice caz se recomandă ca doza să fie adaptată în funcție de reacția individuală a pacientului.

La pacienții cu afecțiuni hepatice, renale, cardiovasculare severe: este necesară reducerea dozelor.

La pacienții cu boli severe cardiovasculare, hepatice sau renale și la pacienții în vârstă se recomandă o doză mai scăzută.

Mod de administrare

Suspensia orală trebuie bine agitată înainte de administrare pentru omogenizare.

Suspensia se administrează indiferent de orarul meselor, cu o cantitate suficientă de lichid (de ex. 1 pahar cu apă).

Durata tratamentului depinde de indicația și de reacția de răspuns individuală a pacientului. Administrarea medicamentului nu trebuie să fie oprită de către pacient din proprie inițiativă. Durata tratamentului este diferită de la caz la caz și este stabilită de către medicul terapeut.

Tratamentul antiepileptic este un tratament de lungă durată. Se recomandă ca un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei să decidă, de la caz la caz, cu privire la începerea, durata și întreruperea administrării de TIMONIL. Ca urmare a unor examene amânunțite, în cazul pacienților care nu prezintă crize epileptice, nu se recomandă schimbarea medicamentului fără indicații medicale prealabile, deoarece pot apărea recidive ale crizelor sau intoxicații chiar și în cazul oscilațiilor mici ale nivelului plasmatic. În general, reducerea dozei sau oprirea tratamentului nu trebuie luată în considerare decât atunci când crizele epileptice nu au mai apărut de cel puțin 2-3 ani. Tratamentul trebuie întrerupt în mod treptat, prin reducerea gradată a dozei timp de 1-2 ani. La copii, în perioada de întrerupere a tratamentului se poate păstra aceeași doză zilnică (deoarece, prin creșterea în greutate, doza de carbamazepină/kg scade), atât timp cât pe electroencefalogramă nu se observă modificări.

În tratamentul nevralgiei s-a dovedit eficace administrarea unei doze de întreținere, doar până la dispariția durerii timp de câteva săptămâni. Doza trebuie apoi redusă treptat, cu atenție pentru a ne asigura că o remisiune spontană nu a apărut între timp.

Dacă durerea reapare, trebuie continuat cu doza de întreținere inițială.

Același lucru este valabil și pentru durata tratamentului în crizele dureroase din neuropatia diabetică și convulsiile non-epileptice din scleroza multiplă.

În tratamentul sindromului de sevraj din dezalcoolizare, tratamentul cu TIMONIL trebuie oprit după 7-10 zile prin reducerea treptată a dozei.

Profilaxia tulburărilor maniaco-depresive este un tratament de lungă durată.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă, la parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- hipersensibilitate la alte medicamente cu structură asemănătoare (de exemplu antidepresive triciclice cum sunt amitriptilină, desipramină, protriptilină, nortriptilină);
- bloc atrioventricular;
- tulburare existentă a măduvei osoase, mielosupresie în antecedente;
- porfirie hepatică sau doar antecedente în acest sens (de exemplu porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanea tarda);
- tratamentul concomitent cu voriconazol, deoarece se poate cauza pierderea efectului terapeutic al acestui medicament;
- asocierea cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO); tratamentul cu IMAO trebuie să fie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea administrării TIMONIL.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În următoarele cazuri, administrarea TIMONIL se poate face numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și după ce sunt luate măsuri de precauție adecvate:

- boli hematologice anterioare sau existente, antecedente de reacții hematologice la alte medicamente;
- afectarea metabolismului sodiului;
- tulburări cardiace, hepatice sau renale severe;
- pacienți cu distrofie miotonică, întrucât tulburările de conducere cardiacă sunt mai des întâlnite la acest grup de pacienți;
- tratamentul concomitent cu stiripentol (utilizat la tratarea epilepsiei mioclonice severe la copii [SMEI]), vezi pct. 4.5.

Reacții cutanate

În cazul utilizării carbamazepinei au fost raportate următoarele reacțiile cutanate cu risc vital: sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie să fie avertizați în privința semnelor și simptomelor și monitorizați atent pentru a detecta reacțiile apărute pe piele. Riscul cel mai mare de apariție a SSJ sau NET este în primele săptămâni de tratament. Dacă sunt prezente simptomele sau semnele de SSJ sau NET (de exemplu erupții cutanate progresive, adeseori cu flictene sau leziuni ale mucoaselor), tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt. Rezultatele cele mai bune în tratarea SSJ și NET se bazează pe diagnosticul precoce și pe întreruperea imediată a administrării oricărui medicament suspect. Retragerea precoce a tratamentului se asociază cu un pronostic mai bun. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET în urma utilizării carbamazepinei, acel pacient nu mai trebuie să primească niciodată carbamazepină.

Se estimează că riscul de apariție a reacțiilor cutanate severe și, uneori, fatale, incluzând necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), 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/SSJ 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 SSJ, 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 alelei 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.

Reacții cutanate ușoare

Reacții cutanate ușoare, cum ar fi exantemul maculopapular sau macular izolat, sunt în majoritatea cazurilor tranzitorii și dispar în câteva zile sau săptămâni, fie la continuarea tratamentului după aceeași schemă, fie la reducerea dozelor de carbamazepină. Pacientul trebuie atent monitorizat, orice agravarea a rash-ului sau a simptomelor asociate impunând întreruperea tratamentului.

Ideație suicidară și comportament suicidar

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

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

Trecerea pacienților pe un alt tratament

O retragere bruscă a tratamentului cu carbamazepină poate duce la convulsii. Prin urmare, retragerea tratamentului cu carbamazepină trebuie să se facă treptat, pe o perioadă de 6 luni. Dacă este necesară trecerea pacienților epileptici tratați cu TIMONIL la un alt medicament antiepileptic, aceasta nu se va face brusc ci gradat, cu retragerea treptată a TIMONIL și introducerea progresivă a celui alt medicament.

Dacă este necesar să se facă trecerea bruscă de la carbamazepină la un alt medicament antiepileptic, la pacienți cu epilepsie, aceasta trebuie să se facă sub acoperire cu un antiepileptic adecvat.

Convulsii

În cazul tratamentului epilepsiei, la pacienții cu convulsii mixte, care includ și absențe tipice sau atipice, TIMONIL se administrează cu precauție. În cazul exacerbării acestor convulsii tratamentul cu TIMONIL trebuie întrerupt. Carbamazepina poate provoca sau agrava crizele akinetice (absențe), în consecință, TIMONIL nu trebuie administrat pacienților care suferă de aceste forme de convulsii.

O creștere a frecvenței convulsiilor a fost observată în cazul schimbării formei orale a carbamazepinei cu cea sub formă de supozitoare.

Reacții hematologice

Agranulocitoza și anemia aplastică au fost asociate cu administrarea de carbamazepină; totuși datorită incidenței foarte scăzute a acestor reacții adverse, riscul estimat în cazul administrării de TIMONIL este dificil de evaluat. Riscul total în cadrul populației generale netratate este estimat la 4,7 persoane/ milion/ an pentru agranulocitoză și 2,0 persoane/milion pe an pentru anemia aplastică.

Poate avea loc o scădere tranzitorie sau persistentă a numărului trombocitelor sau leucocitelor. Totuși, în majoritatea cazurilor, aceste efecte se dovedesc a fi tranzitorii și este puțin probabil să semnifice instalarea unei anemii aplazice sau a unei agranulocitoze.

Cu toate acestea, trebuie obținută formula hemoleucocitară completă (incluzând trombocitele și, posibil, reticulocitele și fierul plasmatic) înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea: săptămânal în prima lună și apoi lunar. După primele 6 luni de tratament, sunt recomandate 2-4 determinări pe an.

Dacă numărul leucocitelor sau al trombocitelor este mic sau scade în cursul tratamentului, este nevoie de o monitorizare strictă a hemoleucogramei complete.

Este necesar ca tratamentul cu carbamazepină să fie întrerupt dacă apare vreo dovadă de depresie semnificativă a măduvei osoase.

Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu semnele și simptomele toxice inițiale ale potențialelor tulburări hematologice, precum și în legătură cu simptomele reacțiilor dermatologice sau hepatice. Dacă în timpul tratamentului cu carbamazepină apar febră, dureri în gât, ulcerații bucale, reacții alergice cutanate ca rash, hematoame, hemoragii peteșiale sau purpurice, cu umflarea ganglionilor limfatici și/sau simptome de tip gripă, pacientul trebuie să consulte medicul imediat și să se facă control hematologic.

Întreruperea tratamentului cu TIMONIL poate fi necesară în caz de modificări ale numărului elementelor figurate sanguine, în special în leucopenie și trombocitopenie, dacă apar concomitent simptome alergice, dermatologice, febră sau dureri în gât. De asemenea, tratamentul cu TIMONIL trebuie întrerupt în caz de depresie semnificativă a măduvei osoase.

Dacă apar următoarele semne și simptome, este necesar să fie consultat un medic sau să fie întrerupt tratamentul cu carbamazepină:

Sunt necesare verificări urgente (în decurs de 1 săptămână) în următoarele cazuri:

- febră, infecție;
- exantem;
- astenie generală;
- dureri în gât;
- ulcere la nivel oral;
- formarea rapidă a hematoamelor;
- creșterea nivelurilor transaminazelor;
- scăderea numărului de leucocite sub 3.000/ μ l sau a numărului de granulocite sub 1.500/ μ l;
- scăderea numărului de trombocite sub 125.000/ μ l;
- scăderea numărului de reticulocite sub 0,3% = 20.000/ μ l;
- creșterea fierului sanguin peste 150 μ g/dl.

Întreruperea tratamentului cu carbamazepină este necesară în următoarele cazuri:

- hemoragie peteșială sau purpurică;
- scăderea numărului de eritrocite sub 4 milioane/ μ l;
- scăderea hematocritului sub 32%;
- scăderea hemoglobinei sub 11 g/dl;
- scăderea numărului de leucocite sub 2.000/ μ l, a numărului de granulocite sub 1.000/ μ l sau a numărului de trombocite sub 80.000/ μ l;
- tulburări hematopoietice simptomatice.

Funcția hepatică

Se recomandă efectuarea de teste pentru evaluarea funcției hepatice înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, apoi săptămânal în prima lună de tratament și, ulterior, lunar. După încheierea a 6 luni de tratament, este adecvată efectuarea a 2-4 controale pe an. Acest lucru este aplicabil în special la pacienții cu boli hepatice în antecedente și la pacienții vârstnici.

Dacă apar simptome de hepatită cum ar fi: oboseală, inapetență, greață, xantodermia, hepatomegalia, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze medicului fără întârziere. Apariția semnelor și simptomelor de disfuncție hepatică sau boală hepatică activă vor fi evaluate urgent, iar tratamentul cu carbamazepină va fi întrerupt în așteptarea rezultatului evaluării.

Unele teste ale funcției hepatice pot fi modificate în timpul tratamentului cu TIMONIL, dar nu este necesară întreruperea tratamentului: creșterea gamma glutamil transferazei, a fosfatazei alcaline, datorită inducției enzimatice hepatice.

Luând în considerare posibilele reacții adverse mai sus menționate și reacția de hipersensibilitate, este esențial, în special în cazul unei terapii de durată, să se efectueze regulat analizele de sânge (hemoleucograma completă, inclusiv reticulocitele și sideremia), testele hepatice și renale. Nivelul

carbamazepinei și, de asemenea, concentrația plasmatică a celorlalte antiepileptice, în cazul terapiei combinate, trebuie să fie monitorizate regulat și dozele zilnice să se reducă dacă este necesar.

Monitorizarea nivelurilor plasmatice

Deși corelațiile între dozaj și concentrația plasmatică a carbamazepinei și între concentrația plasmatică și eficacitatea clinică sau tolerabilitate nu sunt foarte exacte, monitorizarea nivelurilor plasmatice poate fi utilă în următoarele situații:

- creșterea frecvenței convulsiilor,
- în timpul sarcinii,
- în cazul administrării la copii și adolescenți,
- în cazuri de tulburări de absorbție,
- în cazuri de suspiciune a toxicității când se administrează mai multe medicamente asociate.

Funcția renală

Trebuie evaluate nivelurile plasmatice și urinare ale ureei și trebuie efectuate teste complete de urină înainte de tratament și periodic în cursul tratamentului.

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).

Fotosensibilitate

Datorită existenței posibilității apariției fotosensibilității, se recomandă ca pacienții să se protejeze de radiațiile solare puternice, pe durata tratamentului cu carbamazepină.

Reacții de hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând erupții cutanate medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), reacții întârziate de hipersensibilitate multi-organ cu febră, erupții cutanate, vasculită, tumefierea nodulilor limfatici, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatomegalie și splenomegalie, alterarea rezultatelor testelor funcției hepatice și sindromul dispariției ductelor biliare (distrugerea și pierderea ductelor biliare intrahepatice), care pot apărea în diferite combinații. Pot fi afectate și alte organe (de exemplu plămâni, rinichi, pancreas, mușchi cardiac, colon) (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu antecedente de hipersensibilitate la oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital sau lamotrigină, administrarea TIMONIL trebuie să se facă numai după o atentă evaluare a riscurilor posibile și a beneficiilor presupuse, întrucât acești pacienți au un risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate și la carbamazepină. 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. Riscul de reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și fenobarbital sau fenitoină este de aproximativ 75 %. În general, dacă apar semne și simptome caracteristice reacțiilor alergice, carbamazepina trebuie întreruptă imediat.

Fertilitatea masculină

În cazuri izolate s-a constatat afectarea fertilității masculine și/sau tulburări ale spermatogenezei, fără a se stabili o relație cauzală cu administrarea de carbamazepină.

Reacții psihiatrice

Pacienții cu afecțiuni psihiatrice în ancedente trebuie atent monitorizați în timpul tratamentului cu TIMONIL, datorită posibilității de reactivare a unei psihoze latente. La pacienții vârstnici apar frecvent confuzie sau agitație.

Sindrom de sevraj alcoolic

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

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

Litiu, neuroleptice

Dacă TIMONIL trebuie administrat, în cazuri excepționale, împreună cu litiu, pentru profilaxia episoadelor maniaco-depresive, în cazul eficienței reduse a litiului în monoterapie, trebuie avut în vedere, pentru a evita interacțiunile nedorite, că nu trebuie depășită o anumită concentrație plasmatică a carbamazepinei (8 micrograme/ml), astfel ca nivelul litiului să fie menținut într-un interval terapeutic scăzut (0,3-0,8 mval/l).

Tratamentul cu neuroleptice trebuie să fie încheiat cu mai mult de 8 săptămâni înainte de administrarea TIMONIL și nu va fi efectuat concomitent.

Tratamentul cu IMAO trebuie terminat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu TIMONIL.

Reacții endocrine

Au fost raportate sângerări minore la femei care au luat carbamazepină în timp ce foloseau contraceptive orale. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată în mod negativ de carbamazepină iar femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să ia în considerare metode contraceptive alternative, non-hormonale pe perioada cât iau carbamazepină.

Datorită efectului de inducție enzimatică, carbamazepina poate cauza anularea efectului terapeutic al medicamentelor care conțin estrogen și/sau progesteron (de exemplu, eșecul contracepției). Vezi pct. 4.6.

Deoarece conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil, TIMONIL poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmaticice ale altor medicamente

Carbamazepina induce sistemul citocromului P450, predominant izoenzima CYP 3A4, astfel încât concentrațiile plasmaticice ale substanțelor degradate pe calea sistemului citocromului P 450, folosind izoenzima CYP 3A4, pot fi reduse și doza acestora este posibil să fie mai mică față de necesitățile clinice, necesitând ajustare corespunzătoare. Efectul inductor al carbamazepinei poate persista timp de aproximativ două săptămâni după oprirea tratamentului.

Aceasta se aplică pentru următoarele medicamente ce se metabolizează prin hidroxilare microzomială folosind citocromul P450:

- analgezice (buprenorfin, fentanil, metadonă, paracetamol, fenazonă, tramadol);
- antihelmintice (albendazol, praziquantel);
- alte anticonvulsivante (clonazepam, etosuximidă, felbamat, fenitoină, primidonă, lamotrigină, tiagabin, topiramate, acid valproic, oxcarbazepină, zonisamid). Pentru a evita intoxicarea cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmaticice ale fenitoinii la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină.
- benzodiazepine (alprazolam, clobazam, midazolam – cu rezultatul că pacienții pot să nu mai răspundă la midazolam);
- antiemetice (aprepitant, ondansetron);
- bronhodilatatoare, antiastmatice (teofilină);

- neuroleptice tipice (haloperidol, bromperidol, tioridazină) și neuroleptice atipice (clozapină, olanzapină, paliperidonă, risperidonă, quetiapină, aripiprazol, ziprasidonă);
- antidepressive (bupropionă, citalopram, mianserină, mirtazapină, nefazodonă, sertralină, trazodonă), antidepressive triciclice, de ex. imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramin);
- tetraciclina (de ex. doxiciclina);
- hormoni tiroidieni (levotiroxină);
- antimicotice (de exemplu caspofungină, derivați de azole cum sunt voriconazolul, itraconazolul, cu rezultatul că pacienții pot să nu mai răspundă la antimicotice). În cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative.
- antineoplazice: ciclofosfamidă, imatinib, lapatinib, temsirolimus toremifen;
- inhibitori de protează folosiți în tratamentul infecției HIV (de ex. indinavir, saquinavir, ritonavir);
- medicamente cardiovasculare: blocați de canale de calciu (de tip dihidropiridinic, de exemplu felodipină, isradipină, nimodipină), digoxin, simvastatină, atorvastatină, lovastatină, cerivastatină, ivabradină;
- corticosteroizi (prednisolon, dexametazonă);
- anticoagulante (warfarina, fenprocumon, dicumarol, acenocumarol);
- contraceptive hormonale; dacă se administrează pilula anticoncepțională pot să apară sângerări bruște intermenstruale și atenuarea acțiunii contraceptivelor hormonale (de exemplu, eșecul contracepției). Trebuie să fie recomandate alte metode contraceptive, ne hormonale.
- imunosupresoare (ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus);
- altele (flunarizină, gestrionă, metilfenidat, propranolol, quinidină, .
- terapie de înlocuire hormonală (estrogeni și progesteroni) tadalafil, tibolonă, rifabutin.

La administrarea concomitentă cu carbamazepină, concentrația plasmatică a fenitoinii poate să crească sau să scadă, determinând în cazul creșterii concentrației plasmatică stări de confuzie care, în cazuri excepționale, pot ajunge până la comă. Nivelul plasmatic al mefenitoinii este crescut în rare cazuri de asocierea cu carbamazepină.

În administrarea concomitentă, carbamazepina poate să scadă concentrația plasmatică a bupropionului și să crească concentrația plasmatică a metabolitului său hidroxibupropion și astfel să determine reducerea eficacității clinice și a siguranței bupropionului.

La administrarea concomitentă, carbamazepina poate să scadă concentrația plasmatică a trazodonului; totuși se pare că potențează efectul antidepressiv al trazodonului.

Administrarea carbamazepinei poate determina accelerarea metabolizării zotepinei.

Asocieri care determină creșterea concentrației plasmatică a carbamazepinei

Carbamazepina este metabolizată de sistemul citocromului P 450 (predominant de izoenzima CYP 3A4).

Asocierea cu inhibitori ai izoenzimei CYP3A4, a citocromului P 450 determină creșterea concentrației plasmatică, cu risc crescut de apariție a reacțiilor adverse (de exemplu amețeli, ataxie, oboseală, diplopie). În mod similar întreruperea administrării unui inductor al izoenzimei CYP3A4 duce la scăderea ratei de metabolism a carbamazepinei, cu creșterea nivelului său plasmatic. Din acest motiv, concentrația plasmatică de carbamazepină trebuie monitorizată pentru a preveni apariția acestor simptome, iar doza trebuie redusă dacă este necesar.

Medicamentele care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei sunt:

- analgezice: ibuprofen, dextropropoxifen/propoxifen – combinația cu dextropropoxifen poate conduce la toxicitatea carbamazepinei;
- antiepileptice: stiripentol, vigabatrin;
- antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, troleandomicină, josamicină, claritromicină), ciprofloxacina;
- antimicotice derivați de azole (cum ar fi itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol). ; În cazul pacienților tratați cu voriconazol sau itraconazol, se recomandă utilizarea unor anticonvulsivante alternative
- antagoniști de calciu (de exemplu verapamil, diltiazem);
- antituberculoase (isoniazida);
- inhibitori de protează folosiți în tratamentul infecției HIV (de exemplu ritonavir);
- antihistaminice (terfenadin, loratadina);

- antidepressive (fluoxetină, desipramină, paroxetină, trazodonă, nefazodonă, viloxazină și fluvoxamină);
- nicotinamida (în doze crescute);
- ticlopidină;
- acetazolamidă, danazol, cimetidină, omeprazol, oxibutinină, dantrolen, olanzapină).
- sucul de grepfruit. S-au raportat creșteri ale biodisponibilității carbamazepinei și a concentrațiilor plasmatică în urma consumului de suc de grepfruit.

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

Deoarece concentrațiile plasmatică ridicate 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 plasmatică, atunci când este administrat concomitent cu substanțele enumerate mai jos:

- antipsihotice: loxapină, quetiapină;
- antiepileptice: primidonă, progabidă, acid valproic, valnoctamidă, valpromidă.

Epoxid hidrolaza microzomală umană a fost identificată ca fiind enzima responsabilă de formarea derivatului 10,11- transdiol din 10,11-epoxid carbamazepină. Administrarea concomitentă de inhibitori de epoxid hidrolază microzomală umană poate avea ca rezultat creșterea concentrațiilor plasmatică de 10,11-epoxid carbamazepină.

Asocieri care determină scăderea concentrație plasmatică a carbamazepinei

Asocierea cu inductori ai izoenzimei CYP3A4, a citocromului P 450 determină scăderea concentrației plasmatică, necesitând ajustarea corespunzătoare de TIMONIL. Din acest motiv, concentrația plasmatică de carbamazepină trebuie monitorizată pentru a preveni scăderea efectului terapeutic.

De asemenea carbamazepina își induce și propriul său metabolism, izoenzima CYP 3A4 fiind principala enzimă ce catalizează formarea de 10, 11-epoxid carbamazepină.

Medicamentele inductoare enzimatică sunt:

- alte anticonvulsivante (fenobarbital, fenitoină, primidonă, progabid, acid valproic, valpromid, clonazepam, oxcarbazepină, metsuximid, fensuximid). Pe de altă parte, concentrația plasmatică a metabolitului activ farmaceutic, 10, 11-epoxid carbamazepină, poate crește în urma administrării acidului valproic și primidonei. Pentru a evita intoxicarea cu fenitoină și concentrațiile subterapeutice de carbamazepină, se recomandă ajustarea concentrațiilor plasmatică ale fenitoină la 13 micrograme/ml înainte de a institui tratamentul adjuvant cu carbamazepină.
- teofilina, aminofilină;
- rifampicina;
- doxorubicina;
- cisplatinul;
- isotretinoin;
- mefloquina;
- sunătoare (*Hypericum perforatum*).

Administrarea concomitentă de felbamat determină scăderea concentrației plasmatică a carbamazepinei și creșterea concentrației 10, 11-epoxid carbamazepinei; concomitent scade și concentrația plasmatică a felbamatului.

Isotretinoin a fost raportat a altera biodisponibilitatea și/sau clearance-ul carbamazepinei și al 10,11-epoxid carbamazepinei; concentrațiile plasmatică de carbamazepină trebuie monitorizate.

Datorită influenței reciproce, în special la administrarea concomitentă cu unele antiepileptice, este necesară monitorizarea concentrației plasmatică și ajustarea dozei dacă este necesar.

Nivelurile prea scăzute ale carbamazepinei pot cauza o agravare a bolii, de exemplu recurența epilepsiei, convulsii la pacienți cu scleroză multiplă sau recurența durerii faciale sau orofaringiene.

Alte asocieri care trebuie luate în considerare

Administrarea concomitentă de carbamazepină și neuroleptice sau metoclopramid facilitează apariția reacțiilor adverse neurologice, fiind necesară ajustarea dozei neurolepticului folosit. La pacienții tratați cu

neuroleptice, trebuie avut în vedere efectul de reducere a nivelurilor plasmatiche ale acestor medicamente de către carbamazepină, putând astfel cauza o deteriorare a tabloului clinic.

Tratamentul anterior cu neuroleptice trebuie întrerupt cu cel puțin 8 săptămâni înainte de administrarea carbamazepinei și nu trebuie urmat concomitent. Trebuie acordată atenție următoarelor semne neurotoxice: mers nesigur, ataxie, nistagmus orizontal, reflexe musculare intrinseci crescute, fasciculații musculare.

Date din literatură demonstrează că administrarea carbamazepinei adițional tratamentului preexistent cu neuroleptice, crește riscul apariției sindromului neuroleptic major sau a sindromului Stevens-Johnson.

De subliniat faptul că, mai ales, administrarea concomitentă a litiului și carbamazepinei poate potența efectul neurotoxic al celor două substanțe. Prin urmare, este necesară monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine ale celor două substanțe.

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

Hepatotoxicitatea izoniazidei poate crește datorită administrării de carbamazepină.

Administrarea concomitentă de carbamazepină și unele diuretice (hidroclorotiazidă, furosemid) poate determina apariția simptomelor de hiponatremie.

Eficacitatea relaxantelor musculare (de exemplu pancuronium) poate fi redusă datorită administrării concomitente de carbamazepină. Pacienții tratați cu relaxante musculare trebuie monitorizați în această privință, iar doza agenților de relaxare musculară crescută, dacă este necesar.

Asocierea carbamazepinei cu paracetamol poate reduce biodisponibilitatea paracetamolului.

Utilizarea pe termen lung a carbamazepinei și paracetamolului (acetaminofen) poate conduce la hepatotoxicitate.

Se pare că administrarea carbamazepinei crește eliminarea hormonilor tiroidieni și crește necesarul administrării lor la pacienții cu hipotiroidism. Din acest motiv, la începutul și la sfârșitul tratamentului cu carbamazepină, la pacienții care primesc tratament de substituție, parametrii tiroidieni trebuie monitorizați. Dacă este necesar, doza preparatelor hormonale tiroidiene trebuie ajustată. În unele cazuri, administrarea tratamentului cu carbamazepină concomitent cu anticonvulsivante (de ex. fenobarbital), poate afecta funcția tiroidei.

Administrarea concomitentă de antidepresive de tipul inhibitorilor de readministrare ai serotoninei (de exemplu fluoxetină) poate determina sindrom serotoninergic toxic.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de carbamazepină și nefazodonă (antidepresiv), deoarece carbamazepina poate determina o reducere marcantă a concentrației plasmatiche a nefazodonei, ce progresează spre pierderea acțiunii terapeutice. În plus, în cursul administrării concomitente a nefazodonei și carbamazepinei, nivelul plasmatic al carbamazepinei va fi crescut iar cel al metabolitului său activ, carbamazepină-10,11-epoxid, va fi redus.

Datorită asemănării structurale a carbamazepinei cu antidepresivele triciclice, administrarea TIMONIL în asociere cu inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO) este contraindicată. Tratamentul cu IMAO trebuie să fie întrerupt cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea administrării TIMONIL.

În cazul în care carbamazepina și acetatul de eslicarbazepină se administrează concomitent, diplopia, coordonare anormală și amețelă au fost raportate mai des decât în timpul combinării acetatului de eslicarbazepină cu alte anticonvulsive. Administrarea concomitentă cu carbamazepină poate crește toxicitatea acetatului de eslicarbazepină.

Administrarea concomitentă a carbamazepinei și oxcarbazepinei a redus concentrația plasmatică a carbamazepinei cu 0–22% în timp ce epoxid carbamazepina a fost crescută cu 30%.

Administrarea concomitentă a carbamazepinei și agenților antiaritmici, antidepresivelor ciclice sau eritromicinei crește riscul apariției tulburărilor de conducere.

Ca și alte substanțe psihoactive, carbamazepina poate reduce toleranța pacienților la alcool. De aceea nu trebuie consumat alcool 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

Contracepția la femeile cu potențial fertil

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

Sarcina

Carbamazepina are efecte farmacologice dăunătoare asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Riscul apariției malformațiilor congenitale crește la administrarea de doze crescute mai ales în primele trei luni de sarcină. Dacă este posibil, carbamazepina trebuie utilizată în monoterapie de către femeile cu potențial fertil, în special în cursul sarcinii, deoarece riscul de malformații este crescut în cazul terapiei combinate cu alte medicamente antiepileptice. 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.

Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Date fiind circumstanțele, TIMONIL trebuie administrat la femeile gravide numai dacă este absolut necesar și dacă beneficiul terapeutic pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt și pentru nou-născut. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate despre necesitatea planificării și monitorizării sarcinii. Dacă sarcina apare pe perioada administrării tratamentului cu carbamazepină sau dacă tratamentul cu carbamazepină trebuie administrat pe perioada sarcinii, necesitatea controlului crizelor trebuie atent evaluată față de posibilul risc al terapiei pentru făt.

Pe parcursul primelor 3 luni de sarcină, când există o mare probabilitate de inducere a malformațiilor și în special între zilele 20 și 40 după concepție, trebuie administrată cea mai mică doză efectivă. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică care trebuie să fie la nivelul cel mai scăzut al curbei terapeutice (3-7 μg/ml). La o doză <400 mg de carbamazepine pe zi, ratele de apariție a malformațiilor sunt mai mici decât în cazul dozelor înalte. Trebuie reținut faptul că atât sarcina în sine cât și întreruperea bruscă a tratamentului pot determina agravarea epilepsiei. În nicio situație, tratamentul nu poate fi întrerupt fără consultarea unui medic deoarece crizele epileptice pot fi nocive pentru făt, reprezentând în același timp un risc pentru mamă. Se știe că nou-născuții mamelor cu epilepsie sunt predispuși la tulburări de dezvoltare, incluzând malformații. A fost raportată posibilitatea creșterii acestui risc de către carbamazepină, similar majorității antiepilepticelor, deși lipsesc dovezi concludente obținute din studii controlate cu carbamazepină în monoterapie. Totuși, au fost raportate cazuri de tulburări în dezvoltare și malformații, inclusiv spina bifida; de asemenea, au fost raportate în asociere cu carbamazepina și alte anomalii congenitale, de exemplu defecte craniofaciale, malformații cardiovasculare, hipospadias, hipoplazia unghiilor de la degetele mâinilor și anomalii care implică diverse sisteme ale organismului (cunoscute/descrise și ca sindrom anticonvulsivant fetal). Studiile epidemiologice au indicat o creștere de până la 1% a riscului de apariție a spina bifida, adică de aproximativ 10 ori mai mare decât nivelul normal.

Pacientele trebuie informate despre riscul crescut de apariție a malformațiilor și de oportunitatea screeningului prenatal.

Deficitul de acid folic, accentuat de efectul de inducere-enzimatică al carbamazepinei, poate fi un factor adițional pentru dezvoltarea malformațiilor. Din această cauză administrarea acidului folic poate fi utilă înainte și în timpul sarcinii.

Pentru a fi evitate tulburările de coagulare este recomandată administrarea profilactică a vitaminei K₁, în ultimele săptămâni de sarcină sau la nou-născut după naștere.

Au fost raportate câteva cazuri de convulsii și/sau depresie respiratorie la nou-născuți, aflate în legătură cu administrarea carbamazepinei sau altor medicamente antiepileptice, precum și câteva cazuri de vărsături, diaree și/sau reducerea aportului alimentar. Acestea pot reprezenta semne de sevraj la nou-născuți.

Alăptarea

Carbamazepina și metaboliții săi activi trec în laptele matern, în cantități mici (raportul concentrațiilor lapte/plasmă este de 0,24-0,69). Cu toate acestea, beneficiile alăptării trebuie evaluate în raport cu riscul de apariție a reacțiilor adverse la copil.

Sugarul trebuie supravegheat pentru a se observa posibilele efecte adverse ale carbamazepinei (scăderea câștigului în greutate, sedarea, reacții alergice cutanate). Dacă apar astfel de efecte ale substanței, alăptarea trebuie întreruptă.

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 monitorizate cu atenție pentru a detecta eventuale reacții adverse hepatobiliare.

Fertilitatea

Au fost raportate cazuri foarte rare de disfuncție sexuală, de exemplu disfuncție erectilă sau scăderea libidoului, deteriorare a fertilității masculine și/sau spermatogeneză anormală.

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

Întrucât reacțiile adverse care implică sistemul nervos central, cum sunt amețea, somnolență, oboseala, ataxia, diplopia, tulburările de acomodare și vederea încețoșată, apar în special la începutul tratamentului, în cazurile de ajustare a dozei sau la doze mai înalte și/sau în prezența unui tratament concomitent cu alte medicamente care afectează, la rândul lor, sistemul nervos central, TIMONIL poate reduce viteza de reacție și capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, sau de a lucra în situații în care nu există o susținere stabilă. Aceste efecte pot fi potențate de consumul de alcool. Chiar și atunci când simptomatologia afecțiunii de bază care trebuie tratată este controlată adecvat sub tratament cu TIMONIL, acesta poate reduce capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

De aceea, conducerea de vehicule, folosirea utilajelor sau alte activități periculoase trebuie evitate pe toată durata sau cel puțin în primele câteva zile de tratament. Decizia asupra acestei probleme va fi luată de către medic și trebuie să se bazeze pe răspunsul pacientului la tratament și pe doza utilizată.

4.8 Reacții adverse

La administrarea carbamazepinei în monoterapie riscul apariției reacțiilor adverse este mai scăzut decât la administrarea concomitentă cu alte antiepileptice (terapie combinată).

Majoritatea reacțiilor adverse apar în funcție de doză, în special la inițierea tratamentului și sunt tranzitorii, dispărând spontan după 8-14 zile sau după reducerea dozei. În mod particular la începutul tratamentului cu TIMONIL, sau în cazul administrării unei doze inițiale crescute, precum și în cazul administrării la vârstnici anumite reacții adverse apar mai frecvent, cum sunt reacțiile adverse asupra sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie), tulburări gastro-intestinale (greață, vărsături) precum și reacțiile alergice. De aceea, se recomandă ca dozele de TIMONIL să fie ajustate și individualizate. Tulburările sistemului nervos pot fi un semn de supradoză relativă sau de variații mari ale nivelurilor plasmatic. În aceste cazuri, se recomandă să se verifice nivelul plasmatic.

În funcție de frecvența de apariție reacțiile adverse au fost clasificate 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)

Infecții și infestări

Cu frecvență necunoscută:

- reactivarea infecției cu virus herpetic 6 uman.

Tulburări ale sistemului nervos:

Foarte frecvente:

- amețeli, ataxie, moleșeală, somnolență, fatigabilitate;

Frecvente:

- cefalee, diplopie, tulburări de acomodare (încețoșarea vederii);

Mai puțin frecvente:

- mișcări anormale involuntare cum ar fi tremor, flapping tremor, distonie, ticuri;
- nistagmus;

Rare:

- tulburări diskinetice cum ar fi diskinezie oro-facială și coreoatetoză (mișcări involuntare în aria orofacială, cum ar fi grimasele), tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (disartrie sau vorbire încetinită), nevrite periferice, neuropatie periferică, parestezii, polineuropatie și pareză;
- sindrom neuroleptic malign, în special în asociere cu neuroleptice;

Foarte rare:

- disgeuzie, sindrom neuroleptic malign.

Cu frecvență necunoscută:

- Tulburări de memorie;
- Există dovezi că administrarea de TIMONIL agravează simptomele în scleroza multiplă.
- Ca și în cazul administrării altor antiepileptice, frecvența crizelor poate crește sub tratamentul cu carbamazepină; în particular pot apărea sau se pot agrava pierderile de scurtă durată a cunoștinței (crize de absență), în special la inițierea terapiei sau la creșterea dozei.

Tulburări oculare:

Foarte rare:

- presiune intraoculară crescută, conjunctivitele, opacifieri ale cristalinului;

Cu frecvență necunoscută:

- Apariția retinotoxicității, care s-a diminuat în urma întreruperii tratamentului cu carbamazepină, a fost raportată la 2 pacienți care au urmat tratament cu carbamazepină pe termen lung.

Tulburări acustice și vestibulare:

Foarte rare:

- tulburări de auz: hiperacuzie și hipoacuzie, tinitus, tulburări de percepție a sunetelor.

Tulburări psihice:

Frecvente:

- la pacienții vârstnici confuzie și neliniște (agitație);

Rare:

- halucinații (vizuale sau acustice), depresie, manie, anorexie, lipsa energiei și a motivației, comportament agresiv, agitație, confuzie, sedare, vertij;

Foarte rare:

- activarea psihozelor latente, schimbări de dispoziție cum sunt fobie, deteriorarea proceselor de gândire, apatie.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

Apar tot mai multe dovezi privind asocierea dintre markerii genetici și apariția reacțiilor adverse cutanate cum sunt SSJ, 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 SSJ și NET la persoanele de origine chineză Han, Thai și alte câteva origini asiatice (pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.2. și 4.4).

Foarte frecvente:

- reacții alergice cutanate, cu sau fără febră, urticarie, care pot fi severe;

Mai puțin frecvente:

- dermatită exfoliativă, eritrodermie;

Rare:

- lupus eritematos sistemic, prurit;

Foarte rare:

- reacții adverse cutanate severe (RACS): sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroză epidermică toxică (NET), fotosensibilitate, eritem polimorf și nodos, pigmentări tegumentare patologice, purpură, acnee, alopecie, hiperhidroză, hirsutism.

Cu frecvență necunoscută:

- erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG), keratoză lichenoidă, onicomadensis, vitiligo.

Tulburări hematologice și limfatice:

Foarte frecvente:

- leucopenie; leucopenia benignă are caracter tranzitor în 10% din cazuri și persistentă în 2% din cazuri și apare mai ales în primele 4 luni de terapie;

Frecvente:

- trombocitopenia, eozinofilia;

Rare:

- leucocitoză, limfadenopatie, deficiență de acid folic;

Foarte rare:

- agranulocitoză, anemia și anemia aplastică, alte forme de anemie (hemolitică, megaloblastică), pancitopenie, porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutană tardă, reticulocitoză, aplazie eritocitară, splenomegalie.

Cu frecvență necunoscută:

- deprimarea măduvei osoase.

Tulburări gastro-intestinale:

Foarte frecvente:

- greață, vărsături;

Frecvente:

- xerostomie, pierderea apetitului;

Mai puțin frecvente:

- diareea sau constipația;

Rare:

- dureri abdominale;

Foarte rare:

- inflamații ale mucoaselor în regiunea orofaringiană (stomatită, gingivită, glosită), pancreatită.

Cu frecvență necunoscută:

- colită.

Tulburări hepatobiliare:

Foarte frecvente:

- creșterea gamma-GT (datorită inducției enzimice hepatice), care de obicei nu este evidentă clinic;

Frecvente:

- creșterea fosfatazei alcaline;

Mai puțin frecvente:

- creșterea transaminazelor;

Rare:

- icter, hepatită (colestatică, hepatocelulară sau mixtă), sindromul de dispariție a ductului biliar, hepatită acută cu potențial amenințător de viață, mai ales în timpul primelor luni de tratament;

Foarte rare:

- boală hepatică granulomatoasă, insuficiență hepatică ce apare de obicei pe un teren alergic și poate pune viața pacientului în pericol, mai ales în primele luni de terapie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Foarte rare:

- artralgie, mialgie și crampe musculare. Aceste simptome au dispărut după întreruperea administrării de carbamazepină;
- Au fost raportate cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienți la care s-a administrat tratament pe termen lung cu TIMONIL. Mecanismul prin care TIMONIL afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Rare:

- slăbiciune musculară.

Cu frecvență necunoscută:

- fracturi.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Foarte rare:

- reacții de hipersensibilitate pulmonară cu pirexie, dispnee și pneumonită sau pneumonie (alveolită) și fibroză pulmonară.

Tulburări cardiace:

Rare:

- tulburări de conducere cardiacă, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială;

Foarte rare:

- bradicardie, aritmii și agravarea afecțiunilor cardiace preexistente, mai ales la pacienții vârstnici, bloc atrioventricular, fiind asociat în cazuri izolate cu sincope, colaps, insuficiență cardiacă congestivă;
- tromboflebită, tromboembolism (de exemplu embolism pulmonar).

Tulburări vasculare:

Mai puțin frecvente:

- vasculită.

Tulburări endocrine:

Frecvente:

- edem, retenție hidrică, creștere în greutate

Foarte rare:

- creșterea prolactinei cu sau fără manifestări clinice, cum ar fi ginecomastie, galactoree;
- teste ale funcției tiroidiene modificate: scăderea L-tiroxinei (FT4, T4, T3) și creșterea TSH, în general fără manifestări clinice;
- scăderea calciului plasmatic și a 25-OH-colecalciferolului determinând osteomalacie;
- creșterea concentrațiilor plasmatică de colesterol, incluzând HDL colesterolul și trigliceridele, creșterea cortizolului liber;

Cu frecvență necunoscută:

- Există o oarecare incidență a cazurilor cu niveluri reduse de vitamină B12 și creșterea nivelurilor homocisteinei serice.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente:

- hiponatremie și reducerea osmolarității plasmatică datorită efectului similar cu hormonul antidiuretic (ADH), ducând în rare cazuri la intoxicație cu apă, însoțită de letargie, vărsături, cefalee, confuzie și alte tulburări neurologice.

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Foarte rare:

- nefrite tubulointerstițiale, insuficiență renală, alte disfuncții renale (albuminurie, hematurie, oligurie și creșterea ureei sanguine/azotemie, polakiurie, retenție urinară, disurie).

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Foarte rare:

- disfuncții sexuale cum ar fi disfuncție erectilă, reducerea libidoului, reducerea fertilității masculine și/sau spermatogeneză anormală (cu scăderea numărului de spermatozoizi și/sau a motilității).

Tulburări ale sistemului imunitar:

Rare:

- reacții de hipersensibilitate întârziată, asociate cu febră, exantem, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepato- și splenomegalie, valori modificate ale funcției hepatice sau sindromul de dispariție a ductului biliar (distrugerea și dispariția ductelor intrahepatice). Aceste simptome pot să apară în diferite combinații și afectează și alte organe, cum sunt plămânii, rinichii, pancreasul, miocardul și colonul;

Foarte rare:

- reacții anafilactice, edem angioneurotic;
- meningită aseptică cu mioclonii și eozinofilie;

În cazul apariției acestor reacții de hipersensibilitate tratamentul cu TIMONIL trebuie întrerupt imediat.

Cu frecvență necunoscută:

- reacții alergice încrucișate cu alte medicamente antiepileptice

Investigații diagnostice

Foarte rare:

- hipogamaglobulinemie.

Deoarece conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil, TIMONIL poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

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

La evaluarea unei intoxicații, trebuie luată în considerare posibilitatea unei eventuale intoxicații multiple, de exemplu dacă au fost administrate mai multe medicamente cu intenția de suicid.

În cea mai mare parte, intoxicațiile cu carbamazepină apar la doze foarte ridicate (4-20 g), concentrația plasmatică situându-se întotdeauna peste 20 µg/ml. Administrările accidentale sau cu intenție de suicid, cu concentrații plasmatiche de 38 µg/ml, nu sunt letale.

Au fost raportate însă cazuri letale în urma supradozării (după administrarea carbamazepinei cu intenție de suicid sau accidentală).

Simptome

Simptomele descrise la pct. 4.8 pot fi intensificate de supradozajul cu carbamazepină.

În caz de supradozaj cu TIMONIL, principalele semne și simptome prezente implică sistemul nervos central, sistemul cardiovascular și respirator.

SNC: deprimarea sistemului nervos central, dezorientare, stare de confuzie, somnolență, amețeală, agitație, stare de neliniște, halucinații, stupoare, comă, tulburări de vedere, dificultăți de vorbire, disartrie, nistagmus, ataxie, diskinezie, hiperreflexie inițială, urmată apoi de hiporeflexie, convulsii, opistotonus, tulburări psihomotorii, tremor, mioclonii, hipotermie, midriază, electroencefalogramă anormală.

Tulburări respiratorii: deprimare respiratorie, stop respirator, edem pulmonar, cianoză ;

Tulburări cardiovasculare: tahicardie, hipotensiune și uneori hipertensiune, modificări pe EKG (aritmii, tulburări de conducere cu lărgirea complexelor QRS), bloc AV, sincope asociate stopului cardiac, bufeuri ;

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, stază gastrică, reducerea motilității intestinale ;

Tulburări renale: retenție urinară, oligurie sau anurie, retenție hidrică, intoxicație cu apă datorită efectului asemănător hormonului antidiuretic (ADH) ;

Modificări paraclinice: hiponatremie, acidoză metabolică, hiperglicemie, creșterea creatinfosfokinazei musculare, leucocitoză, leucopenie, neutropenie, glicozurie, acetonurie.

Au existat câteva cazuri în care rabdomioliza a fost raportată în asociere cu toxicitatea carbamazepinei.

Tratament

Nu există un antidot specific.

Tratamentul este simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului și se realizează în spital sub atenta supraveghere a medicului, într-o secție de terapie intensivă. Pentru menținerea funcțiilor vitale este necesară o monitorizare atentă a funcției cardiace și respiratorii, a concentrației plasmatiche a carbamazepinei, precum și corectarea dezechilibrelor electrolitice.

Evacuarea conținutului gastric pentru înlăturarea substanței neabsorbite se realizează cât mai repede posibil (inducerea vărsăturii, lavaj gastric), precum și reducerea absorbției (prin administrarea de cărbune activat sau laxativ). Întârzierea evacuării gastrice determinată de carbamazepină determină o întârziere a absorbției, ducând la recăderi în cursul revenirii din intoxicație. Recăderi și agravări ale simptomatologiei pot fi anticipate în ziua a doua și a treia de la intoxicație.

Recomandări speciale:

În cazul apariției convulsiilor se vor administra anticonvulsivante potrivite. Nu se recomandă folosirea barbituricelor deoarece pot induce deprimare respiratorie, mai ales la copii. Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune activat. Hemodializa este o opțiune eficientă pentru tratarea supradozajului cu carbamazepină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Carbamazepina este un anticonvulsivant, derivat N-carbamil al iminostilbenului, înrudit chimic cu imipramina și alte antidepressive triciclice. Efectul anticonvulsivant demonstrat experimental la animale este prezent atât în convulsiile induse prin electroșoc, cât și prin administrarea de pentetrazol, ceea ce indică eficacitatea carbamazepinei atât în convulsiile tonice, cât și clonice.

Carbamazepina are și un efect sedativ, observat mai ales la începutul tratamentului. Efectul sedativ devine minim în cazul tratamentului cronic și reprezintă un avantaj în tratamentul epilepsiilor complicate cu tulburări psihice.

Este în principal indicată în tratamentul epilepsiei (crize parțiale, simple sau complexe, cu sau fără generalizare secundară, convulsii tonico-clonice generalizate și forme mixte ale acestor tipuri), dar și durerea de tip nervos, cum sunt nevralgiile de trigemen și glosofaringian.

Mecanismul de acțiune al carbamazepinei este numai parțial cunoscut. Carbamazepina stabilizează hiperexcitabilitatea membranei neuronale, inhibând descărcările neuronale repetitive și reduce transmiterea sinaptică a impulsurilor excitatorii, blocarea canalelor de sodiu voltaj dependente fiind principalul mecanism de acțiune.

Reducerea eliberării de glutamat și stabilizarea membranei neuronale contribuie suplimentar la efectul antiepileptic. Alte acțiuni a căror semnificație pentru efectul antiepileptic nu a fost precizată, sunt inhibarea eliberării și recaptării neuronale a noradrenalinei, antagonizarea acțiunii adenozei la nivelul receptorilor specifici.

Inhibarea turnover-ului dopaminei și noradrenalinei poate fi responsabilă de proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei.

Ameliorarea durerii în nevralgia de trigemen se realizează, probabil, prin inhibarea transmiterii impulsurilor la nucleul spinal al nervului trigemen.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

În funcție de forma farmaceutică, după administrarea orală, absorbția carbamazepinei este aproape completă, dar viteza absorbției este relativ scăzută mai ales în cazul comprimatelor. Pentru diferite forme orale ale carbamazepinei biodisponibilitatea, variază între 85-100%. Pentru a evita reapariția convulsiilor sau reacțiilor adverse este mai prudent să se evite schimbarea diferitelor forme farmaceutice. Ingestia de alimente nu are nicio influență asupra absorbției de carbamazepină.

Timpul de înjumătățire plasmatică este în medie de 8,5 ore, dar poate prezenta variații mari intraindividuale și interindividuale (1,72-12 ore).

În funcție de forma farmaceutică, concentrațiile plasmatice maxime se ating în 12 ore (6 ore pentru comprimatele masticabile și 2 ore pentru suspensie) după administrarea unei doze unice orale de carbamazepină la adulți și după aproximativ 4-6 ore la copii. Nivelul plasmatic maxim este atins mai repede după administrarea suspensiei decât după administrarea comprimatelor normale sau cu eliberare prelungită. Concentrația plasmatică nu variază liniar cu doza și are un traseu plat al curbei în limitele unor doze ridicate. După administrarea unei doze unice de 400 mg carbamazepină, sub formă de comprimate, concentrația plasmatică maximă este de aproximativ 4,5 μg/ml.

Concentrația plasmatică este mai scăzută după administrarea comprimatelor cu eliberare prelungită în comparație cu comprimatele cu cedare standard.

Concentrația plasmatică de echilibru este atinsă după 2-8 zile, în funcție de autoinducția individuală determinată de carbamazepină și heteroinducția determinată de alte medicamente inductoare enzimatic

asociate, precum și de statusul anterior începerii tratamentului, a dozei și duratei de tratament. Nu există o corelație strânsă între doza de carbamazepină și concentrația plasmatică în starea de echilibru.

La un interval de 8-12 ore după atingerea stării de echilibru, concentrația plasmatică a carbamazepinei și a metabolizilor săi (carbamazepină-10, 11-epoxid) prezintă fluctuații mai mici la dozare.

În rapoartele din literatură se evidențiază, cu privire la concentrațiile plasmatice terapeutice și toxice, că efectul antiepileptic se obține la concentrații plasmatice de 4-12 μg/ml.

Depășirea concentrației plasmatice de 20 μg/ml a determinat agravarea tabloului clinic.

La concentrații plasmatice de 5-18 μg/ml, se obține ameliorarea durerii în nevralgia de trigemen.

Reacțiile adverse pot să apară începând de la concentrația plasmatică de aproximativ 8-9 μg/ml.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la om este între 0,8 și 1,9 l/kg.

Legarea carbamazepinei de proteinele plasmatice este între 70 și 80%.

Proporția de carbamazepină liberă este constantă până la concentrație de 50 μg/ml. Metabolitul farmacologic activ carbamazepină-10, 11-epoxid se leagă în proporție de 48-53% (aproximativ 0,74 l/kg) de proteinele plasmatice.

Forma liberă plasmatică pătrunde rapid în creier, concentrația carbamazepinei în lichidul cefalo-rahidian atingând aproximativ 33% din concentrația plasmatică.

Concentrația carbamazepinei în salivă este similară concentrației carbamazepinei nelegată de proteinele plasmatice și se află în corelație cu concentrația plasmatică (aproximativ 20-30%). Se poate folosi în scop terapeutic pentru estimarea concentrației plasmatice (prin multiplicare cu 4).

Carbamazepina traversează bariera placentară și este excretată în laptele matern (cu o concentrație de aproximativ 58% față de cea din plasmă).

La sugar, acest lucru poate determina concentrații plasmatice corespunzătoare celor din laptele matern.

Metabolism

Metabolizarea carbamazepinei se realizează la nivelul ficatului prin oxidare enzimatică implicând sistemul microzomial al citocromului P 450, în principal izoenzima P450 3A4, cu formarea mai multor metabolizi, dintre care unul este activ farmacologic (10, 11 epoxid – carbamazepina). În continuare metabolizii sunt glucuronoconjugați și eliminați urinar. În urina umană au fost identificați până în prezent 7 metabolizi ai carbamazepinei. Printre aceștia, metabolitul inactiv farmacologic trans-10, 11-dihidroxi-10, 11-dihydrocarbamazepină a avut cel mai mare procentaj cantitativ; metabolitul 10, 11-epoxid - carbamazepină se observă în procent de aproximativ 0,1-2%. Alte căi de biotransformare a carbamazepinei duc la formarea de variați compuși monohidroxilați precum și la formarea de N-glucuronid carbamazepină.

Fiind un inductor enzimatic, carbamazepina poate să-și inducă propriul metabolism, acest fenomen fiind responsabil de reducerea timpului de înjumătățire la administrarea dozelor repetate.

Excreție

După administrarea orală a unei doze unice, timpul mediu de înjumătățire plasmatică al carbamazepinei este de aproximativ 36 ore (18-65 ore), în timp ce după administrarea de doze repetate în tratamentul cronic, timpul de înjumătățire scade cu circa 50% (16-24 de ore), datorită autoinducției enzimatice, în funcție de durata tratamentului.

Timpul de înjumătățire scade în cazul unei terapii asociate cu alte antiepileptice inductoare enzimatice (fenitoină, fenobarbital) la 6-10 ore. Este mai redus la copii decât la adulți și mai mare la nou-născuți decât la copiii mici.

Timpul de înjumătățire al metabolitului activ (10, 11 epoxid-carbamazepinei) este de 6 ore.

Clearance-ul plasmatic este de aproximativ $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg la persoanele sănătoase, aproximativ $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg la pacienții cu monoterapie și aproximativ $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg la pacienții cu tratament combinat.

După o singură administrare orală, aproximativ 72% din doză este excretată urinar sub formă de metabolizi. Restul de aproximativ 28% este excretat prin fecale, parțial în formă neschimbată. Numai 2-3% din substanța excretată în urină este prezentă sub formă de carbamazepină nemodificată.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

Concentrațiile plasmatice de echilibru ale carbamazepinei, considerate ca nivel terapeutic variază considerabil interindividual; pentru majoritatea pacienților nivelul terapeutic al carbamazepinei este între 4-

12 µg/ml, ceea ce corespunde cu 17-50 µmol/l, iar concentrația metabolitului activ (10,11 epoxid-carbamazepină) este 30% din nivelul plasmatic al carbamazepinei.

Datorită intensificării eliminării carbamazepinei la copii, sunt necesare doze mai crescute la copii (mg/kg greutate corporală) decât la adulți pentru a menține concentrația plasmatică în intervalul terapeutic.

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozelor.

La pacienții cu afectarea funcției hepatice și renale nu sunt date disponibile privind farmacocinetica carbamazepinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice privind toxicitatea acută a carbamazepinei au indicat valori ale DL₅₀, după administrarea orală, de 1957 mg/kg la șobolani, 2680 mg/kg la iepuri, 529 mg/kg la șoareci și de 5620 mg/kg la câini.

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze unice și repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

Totuși, studiile la animale au fost insuficiente pentru a exclude existența unui efect teratogenic al carbamazepinei.

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate cu carbamazepină, efectuat la șobolani pe o perioadă de 2 ani, a relevat incidențe crescute ale tumorilor hepatocelulare la femele și tumori testiculare benigne la masculi. Totuși, nu există indicații că aceste observații sunt importante pentru uzul terapeutic la om.

Genotoxicitate

Diversele studii standard de mutagenitate, desfășurate la bacterii și la mamifere, nu au relevat niciun indiciu de genotoxicitate pentru carbamazepină.

Legătura dintre tumorile asociate cu administrarea de carbamazepină la șobolani și posibilitatea apariției la om nu este precizată, dar trebuie luată în considerare la evaluarea raportului beneficiu-risc atunci când se prescrie carbamazepină, cu supravegherea atentă a pacienților aflați sub tratament.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șoareci, șobolani și iepuri au demonstrat faptul că administrarea orală în doze crescute (peste 200 mg/kg zilnic, de aproximativ 20 de ori mai mari decât doza administrată la om) a carbamazepinei în timpul organogenezei duce la creșterea mortalității embrionare. La șobolani există date ce evidențiază prezența avortului la doze de 300 mg/kg zilnic și o scădere a greutateii fătului în apropiere de termen.

Nu există o evidență a potențialului teratogen la cele trei specii în studiile anterioare, dar într-un studiu efectuat la șoareci administrarea carbamazepinei oral în doze de 40-240 mg/kg, zilnic, produce defecte, în principal dilatarea ventriculilor cerebrali la 4,7% la fetuși expuși, comparativ cu 1,3% la grupul de control. 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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Parahidroxibenzoat de metil (E 218)

Parahidroxibenzoat de propil (E 216)

Ciclamat de sodiu

Docusat de sodiu

Gumă Xantan

Hidrogenofosfat de disodiu dodecahidrat

Dihidrogenofosfat de potasiu

Aromă de vanilie *)

Apă purificată.

*) Conține: guaiacol, parametoxibenzaldehidă, 2-metoxi-4-metilfenol, diacetil, heliotropină, vanilină, propilenglicol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

A se utiliza în maxim 12 săptămâni după prima deschidere a flaconului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună conținând 250 ml suspensie orală și o seringă pentru administrare orală, cu gradații pentru măsurarea volumelor cuprinse între 0,5 ml și 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH
Weg Beim Jäger 214, D-22335 Hamburg
Germania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7575/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2015