

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Neurotop retard 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat cu eliberare prelungită conține carbamazepină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Comprimate rotunde, de culoare albă până la ușor gălbui, plate, cu linii de divizare în cruce pe una dintre fețe.

Comprimatul poate fi divizat în jumătăți egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Crize epileptice de tip grand mal, convulsii focale, convulsii având originea în lobul temporal, forme complexe de convulsii, convulsii cu predominanța modificărilor psihice;
- Crize maniacale,
- Profilaxia recăderilor în tulburarea bipolară la bolnavii la care tratamentul cu litiu este inefficient sau contraindicat;
- Nevralgie de trigemen;
- Neuropatie diabetică;
- Sindrom de sevraj la alcool.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

Pentru doze mai mari este disponibil Neurotop retard 600 mg comprimate cu eliberare prelungită.

##### *Terapie anticonvulsivantă*

Se recomandă o doză inițială mică de carbamazepină, care se crește treptat, simultan cu reducerea treptată a dozelor de anticonvulsivante administrate anterior.

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

##### *Adulți și copii cu vârsta peste 10 ani:*

În general, tratamentul trebuie început cu 150 mg carbamazepină, de două ori pe zi, crescându-se apoi treptat până se atinge doza individuală optimă.

Acest mod de administrare este valabil pentru doze cuprinse între 800-1200 mg, administrate divizat în 2 prize.

La adulți, în cazuri individuale, se pot administra 1600 până la 2000 mg.

*Copii cu vârsta cuprinsă între 6 - 10 ani:*

Doza recomandată este de 15 - 20 mg carbamazepină/kg corp și zi: 150-300 mg carbamazepină de două ori pe zi (dimineața și seara)

*Crize maniacale și profilaxia recăderilor în tulburarea bipolară*

Doza zilnică variază în intervalul 300-1500 mg carbamazepină. În general, doza zilnică de 600 mg carbamazepină este împărțită în 2 prize. Se recomandă ca în tratamentul crizelor maniacale acute, creșterea dozelor să se facă relativ rapid, în timp ce, în profilaxia recăderilor în tulburarea bipolară creșterea trebuie făcută treptat astfel încât să se obțină tolerabilitatea optimă.

*Nevralgia de trigemen*

În general, doza inițială este de 300 mg carbamazepină pe zi, urmând apoi o creștere treptată până la dispariția durerii. Ulterior, doza minimă eficientă trebuie stabilită prin reducerea progresivă a dozei. Doza medie zilnică este de 600 mg carbamazepină.

*Neuropatia diabetică*

Doza medie de întreținere este de 600 mg carbamazepină pe zi, administrată fie într-o singură doză fie divizată în două doze de 300 mg carbamazepină, administrate dimineața și seara.

*Simptome acute în cadrul sindromului de sevraj la alcool*

Doza medie zilnică este de 600 mg carbamazepină. În cazuri severe, pot fi administrate zilnic 1200 mg carbamazepină, în timpul primelor zile de tratament.

*Insuficiență renală severă*

La pacienții cu rată de filtrare glomerulară sub 10 ml/min precum și la pacienții care necesită dializă trebuie administrată 75% din doza uzuală.

Mod de administrare

Comprimetele se vor înghiți cu puțin lichid în timpul sau după masă. Comprimetele pot fi divizate fără modificarea efectului retard.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la carbamazepină, la substanțe înrudite structural (antidepresive triciclice) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Bloc atrioventricular;

Insuficiență hepatică severă;

Antecedente de mielosupresie;

Antecedente de porfirie acută intermitentă;

Copii cu vârsta sub 6 ani.

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

S-a demonstrat că în cazul administrării de carbamazepină la persoanele de origine Thai și chineză Han, există o legătură strânsă între prezența HLA-B\* 1502 la aceste populații și riscul dezvoltării de reacții cutanate severe, cunoscute sub numele de sindrom Steven-Johnson (SSJ).

Ori de câte ori este posibil, înainte de începerea tratamentului cu carbamazepină, aceste persoane trebuie testate în vederea depistării acestor alele. În cazul unui test pozitiv, tratamentul cu carbamazepina nu trebuie început decât dacă nu există altă alternativă terapeutică. Pacienții la care testul pentru HLA-B\* 1502 este negativ prezintă risc mic de apariție a SSJ, deși, foarte rar, reacțiile pot totuși surveni.

Din cauza absenței datelor, nu se cunoaște cu claritate dacă toate persoanele de origine sud-est asiatică prezintă acest risc.

S-a demonstrat, la populația caucasiană, faptul că prezența alelelor HLA-B\* 1502 nu se asociază cu apariția SSJ.

### Suicid/ideație suicidară sau deteriorare clinică

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 care a determinat apariția acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu permit excluderea posibilității ca și 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.

Înainte de inițierea terapiei trebuie efectuate teste sanguine și hepatice.

În timpul tratamentului trebuie controlate:

- hemoleucograma: săptămânal în timpul primei luni, apoi lunar;
- funcția hepatică: la fiecare 3-4 luni, dacă valorile obținute sunt normale; la intervale mai mici, în cazul valorilor patologice. Tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt dacă apar simptome sau semne de afectare a hematopoiezei, leucopenie simptomatică sau progresivă, reacții alergice cutanate sau dacă funcția hepatică este semnificativ afectată. Monitorizarea regulată și dozarea atentă sunt necesare la pacienții cu boli cardiovasculare, cu tulburări ale funcției renale sau hepatice și la pacienții cu glaucom.

În timpul tratamentului trebuie evitat consumul de alcool etilic, acesta potențând efectele carbamazepinei.

La întreruperea bruscă a tratamentului cu carbamazepină sau în cazul înlocuirii acesteia cu alt anticonvulsivant se recomandă protecție cu diazepam sau derivați barbiturici.

Eficacitatea contraceptivelor hormonale poate fi redusă de către carbamazepină. De aceea, trebuie utilizate metode contraceptive alternative.

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

Datorită efectului inductor enzimatic, efectul altor medicamente cum sunt anticoagulantele orale (derivații cumarinici), chinidina, contraceptivele hormonale, anumite antibiotice (de exemplu doxiciclina) poate fi scăzut.

Metabolizarea carbamazepinei poate fi inhibată prin administrarea în asociere cu eritromicină, troleandomicină, izoniazidă, unele blocante ale canalelor de calciu (de exemplu verapamil, diltiazem), dextropropoxifen și viloxazină, determinând concentrații plasmatiche mari de carbamazepină.

De asemenea, concentrații plasmatiche crescute de carbamazepină pot fi înregistrate la administrarea concomitentă a altor anticonvulsivante (fenitoină, primidonă, acid valproic), a cimetidinei și a antidepressivelor serotoninergice.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de litiu datorită riscului de reacții neurotoxice. Acestea pot fi reversibile la întreruperea tratamentului.

Carbamazepina trebuie administrată doar după un interval de 2 săptămâni de la oprirea terapiei cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO).

Sucul de grepfruit crește semnificativ biodisponibilitatea carbamazepinei și, de aceea, trebuie evitat pe toată perioada tratamentului (vezi pct. 5.2).

*Influențarea testelor de laborator:* valoarea parametrilor caracteristici pentru funcția tiroidiană poate fi modificată.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

În timpul sarcinii, în special în primul trimestru, orice tratament medicamentos reprezintă un pericol potențial. Totuși, dacă este necesar tratamentul cu anticonvulsivante, el nu trebuie întrerupt în timpul sarcinii, deoarece acest fapt ar putea constitui un risc și mai mare atât pentru mamă cât și pentru făt.

În studiile la animale, carbamazepina a prezentat un potențial teratogen relativ scăzut. La rozătoare, cărora li s-au administrat doze zilnice de 10-25 de ori mai mari decât doza terapeutică la om (calculată pe kilogram), au fost observate reducerea greutatei la naștere și a greutatei organelor, precum și osificarea incompletă și, rareori, palatoschizis.

Pentru o mai mare siguranță în administrare, precum și pentru o mai ușoară determinare a dozei minime eficiente, se recomandă monitorizarea frecventă a concentrațiilor plasmatice (domeniul terapeutic: 3 - 12 mg/l = 13 - 50 μmol/l).

Carbamazepina traversează bariera fetoplacentară și se excretă în laptele matern.

Pentru a realiza o reducere treptată a concentrațiilor de carbamazepină la nou-născuți, alăptarea trebuie întreruptă gradat. Carbamazepina excretată în laptele matern poate duce la dificultăți de supt la nou-născuți, datorită efectului sedativ asupra sistemului nervos central (SNC).

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

Neurotop retard 300 mg poate afecta reactivitatea, influențând negativ capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, datorită reacțiilor care pot să apară la nivelul sistemului nervos central.

#### **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse sunt clasificate după frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

##### *Tulburări hematologice și limfatice*

Foarte frecvente: leucopenie.

Frecvente: trombocitopenie, eozinofilie periferică.

Rare: leucocitoză, limfadenopatie, deficit de acid folic.

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie, anemie izolată, anemie, anemie megaloblastică, porfirie intermitentă acută, porfirie variegată, porfirie cutanată tardivă, reticulocitoză și posibil anemie hemolitică.

##### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: hipersensibilitate multi-organ întârziată asociată cu febră, erupții cutanate tranzitorii, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, alterarea testelor funcției hepatice și sindrom de dispariție a ductului biliar (distugerea și dispariția ductului biliar intrahepatic). De asemenea, pot fi afectate alte organe (de exemplu ficatul, plămâni, rinichii, pancreasul, miocardul, colonul).

Foarte rare: meningită aseptică cu mioclonie și eozinofilie periferică, reacții anafilactice, edem angioneurotic.

##### *Tulburări endocrine*

Frecvente: edem, retenție de lichide, creșterea greutatei, hiponatremie și osmolaritate serică scăzută datorită efectului hormonului antidiuretic (ADH), asociată în cazuri rare cu intoxicație hidrică însoțită de letargie, vărsături, cefalee, confuzie, tulburări neurologice.

Foarte rare: creșterea prolactiniei cu sau fără simptome clinice cum sunt galactoree, ginecomastie, rezultate modificate ale testelor funcției tiroidiene, valori scăzute ale L-tiroxinei (tiroxină liberă, tiroxină, triiodotironină) și valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană, de obicei fără manifestări clinice, tulburări ale metabolismului osos (scăderea calciului plasmatic și a 25-hidroxicoalecalciferol), care conduc la osteomalacie/osteoporoză, creșterea colesterolului, inclusiv a HDL-cholesterolului și a trigliceridelor.

##### *Tulburări psihice*

Rare: halucinații (vizuale sau auditive), depresie, anorexie, neliniște, agresivitate, agitație, confuzie

Foarte rare: activarea psihozelor.

##### *Tulburări ale sistemului nervos*

Foarte frecvente: amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate.

Frecvente: cefalee, diplopie, tulburări de acomodare (de exemplu vedere încețoșată).

Mai puțin frecvente: mișcări involuntare anormale (de exemplu tremurături, asterixis, distonie, ticuri), nistagmus.

Rare: dischinezie orofacială, tulburări ale mișcărilor oculare, tulburări de vorbire (de exemplu dizartrie sau vorbire nedeslușită), coreoatetoză, neuropatie periferică, parestezie, slăbiciune musculară și parestezii

Foarte rare: tulburări de gust, sindrom neuroleptic malign.

#### *Tulburări oculare*

Foarte rare: opacitate lenticulară, conjunctivită, creștere a presiunii intraoculare.

#### *Tulburări acustice și vestibulare*

Foarte rare: tulburări auditive, de exemplu tinitus, hiperacuzie, hipoacuzie, modificări în perceperea tonalității sunetelor.

#### *Tulburări cardiace*

Rare: tulburări de conducere cardiacă, hipertensiune arterială și hipotensiune arterială.

Foarte rare: bradicardie, aritmie, bloc atrioventricular cu sincopă, colaps circulator, insuficiență cardiacă congestivă, agravare a bolii coronariene, tromboflebită, tromboembolism (de exemplu embolie pulmonară).

#### *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

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

#### *Tulburări gastrointestinale*

Foarte frecvente: greață, vărsături.

Frecvente: xerostomie, la supozitoare poate să apară iritație rectală.

Mai puțin frecvente: diaree, constipație.

Rare: dureri abdominale.

Foarte rare: glosită, stomatită, pancreatită.

#### *Tulburări hepatobiliare*

Foarte frecvente: creșterea gamma-GT (datorită inducției enzimelor hepatice), care, în general, nu este clinic semnificativă.

Frecvente: creșterea valorilor serice ale fosfatazei alcaline.

Mai puțin frecvente: creșterea valorilor serice ale transaminazelor.

Rare: icter colestatic, hepatocelular sau de tip mixt, sindrom de dispariție a ductului biliar, icter.

Foarte rare: hepatită granulomatoasă, insuficiență hepatică.

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Foarte frecvente: dermatită alergică, urticarie, care pot fi grave.

Mai puțin frecvente: dermatită exfoliativă și eritrodermie.

Rare: lupus eritematos sistemic, prurit.

Foarte rare: sindrom Stevens-Johnson\*, necroliză epidermică toxică, reacții de fotosensibilitate, eritem polimorf și nodos, depigmentare, purpură, acnee, hiperhidroză, pierderea părului, hirsutism.

\*Raportat rar în unele țări din Asia (vezi pct. 4.4).

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Foarte rare: artralgie, mialgie, spasme musculare.

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Foarte rare: nefrită interstițială, insuficiență renală, disfuncție renală (de exemplu albuminurie, hematurie, oligurie și creștere a uremiei/azotemie), micțiuni frecvente, retenție urinară, tulburări sexuale/impotență.

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Foarte rare: spermatogeneză anormală (cu scădere a numărului de spermatozoizi și/sau a motilității).

#### *Investigații diagnostice*

Foarte rare: hipogamaglobulinemie.

### 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 website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele supradozajului acut includ vărsături, tulburări de conștiință, tremor, agitație, convulsii ajungând până la comă, deprimare respiratorie, variații ale tensiunii arteriale, tulburări de conducere cardiacă, oligurie. Tratamentul este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Carbamazepina are, în principal, efecte anticonvulsivante. În plus, ea prezintă proprietăți anticolinergice, sedative și antidepressive precum și un efect antidiuretic printr-un mecanism central nervos. Pe lângă eficacitatea sa crescută în diferite forme de epilepsie, carbamazepina posedă, de asemenea, o influență favorabilă asupra modificărilor psihologice care însoțesc această boală. Carbamazepina este considerată medicamentul de elecție pentru nevralgia de trigemen. Simptomele din sindromul de abținere la alcool se ameliorează rapid la administrarea de carbamazepină.

Efectul antiepileptic al carbamazepinei pare fi atribuit următoarelor mecanisme. Pe de o parte carbamazepina se leagă de canalele de sodiu și prelungeste inactivarea lor după depolarizare. Această inactivare a canalelor de sodiu ar explica inhibarea descărcărilor cu frecvență înaltă din neuronii depolarizați, observată la concentrațiile terapeutice ale carbamazepinei. Suplimentar acțiunii post-sinaptice, s-a demonstrat pentru carbamazepină și un mecanism presinaptic (cel mai probabil datorat inactivării canalelor de sodiu presinaptice). Proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei se pot datora efectului inhibitor asupra eliberării și recaptării neuronale a dopaminei și noradrenalinei.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

În urma administrării unei doze unice, carbamazepina prezintă un timp de înjumătățire plasmatică relativ lung (25-65 ore); totuși, după administrarea repetată, eliminarea este considerabil mai rapidă (12-17 ore), datorită auto-inducerii metabolizării. Carbamazepina este metabolizată în ficat și excretată în principal prin rinichi.

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

Similar altor substanțe cu efect inductor enzimatic, s-a observat o incidență crescută a hepatoamelor și adenoamelor testiculare benigne la șobolanii la care s-au administrat până la 250 mg carbamazepină/kg și zi, timp de 2 ani. Nu se cunoaște semnificația acestor rezultate la om. Testele de mutagenitate efectuate pentru carbamazepină și pentru unii dintre metabolizii săi au fost negative.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Copolimer metacrilat de amoniu tip B

Copolimer acrilat de etil : acid metacrilic (1:1) sub formă de dispersie 30% (Eudragit L 30 D)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Talc

Amidon glicolat de sodiu tip A

Celuloză microcristalină

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere Al/PVDC-PVC a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H.  
Schloßplatz 1, 8502, Lannach, Austria

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8466/2016/01

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Ianuarie 2016.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2017.