

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 2 sau 4 jumătăți egale.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**Epilepsie

- Crize parțiale, simple sau complexe (cu sau fără pierderea conștienței), cu sau fără generalizări secundare;
- Crize generalizate cu o componentă tonico-clonică;
- Crize cu forme mixte.

Neurotop retard se recomandă atât în monoterapie cât și în politerapie.

De obicei, Neurotop retard nu este eficace în absențe (petit mal) și în tratamentul crizelor mioclonice (vezi pct. 4.4).

Crize maniacale acute și tratamentul de întreținere al tulburărilor afective bipolare

Neurotop retard se recomandă pentru a preveni sau a atenua recurențele.

Sindrom de sevraj la alcool

Nevralgie idiopatică de trigemen și nevralgie de trigemen datorată sclerozei în plăci (tipică sau atipică)

Nevralgie idiopatică de glosfaringian

Neuropatie diabetică dureroasă

4.2 Doze și mod de administrare

Comprimatele cu eliberare prelungită trebuie înghițite cu o cantitate suficientă de lichid, în timpul mesei sau după masă.

Comprimatele pot fi divizate fără a-și pierde efectul retard și pot fi dizolvate în diferite lichide (apa, ceai, suc de portocale sau lapte dar nu suc de grepfruit; vezi sect. 5.2) Solutia trebuie bauta imediat după preparare.

În cazul trecerii de la o formă de prezentare a carbamazepinei cu eliberare imediată la Neurotop retard, trebuie avut în vedere să existe niveluri serice suficiente de carbamazepină.

Experiența clinică a demonstrat faptul că poate fi necesară mărirea dozei în cazul comprimatelor cu eliberare prelungită.

Datorită interacțiunilor medicamentoase și a diferențelor în farmacocinetica diferitelor medicamente antiepileptice, doza de Neurotop retard trebuie stabilită cu precauție la pacienții vârstnici.

Doze

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

Epilepsie

Când este posibil, Neurotop retard trebuie prescris ca monoterapie.

Tratamentul trebuie inițiat cu o doză zilnică mică, care va fi crescută treptat până la obținerea unui efect optim. Determinarea concentrațiilor plasmatice poate ajuta în stabilirea dozei optime (vezi pct. 4.4).

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

Adulți

Se recomandă inițial o doză de 100-200 mg carbamazepină, o dată sau de două ori pe zi.

Doza se va crește gradat, până la obținerea unui răspuns optim care, în general, se observă la doza de 400 mg carbamazepină, de 2-3 ori pe zi.

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

Copii și adolescenți

Pentru copii cu vârsta sub 4 ani se recomandă o doză inițială de 20-60 mg carbamazepină pe zi, crescând cu 20-60 mg carbamazepină la fiecare a doua zi. Pentru copii cu vârsta peste 4 ani tratamentul se poate începe cu 100 mg carbamazepină zi crescând doza săptămânal cu câte 100 mg carbamazepină zi.

Doza de întreținere: 10-20 mg carbamazepină/kg și zi în mai multe prize după cum urmează:

Până la 1 an 100-200 mg carbamazepină pe zi

Între 1-5 ani 200-400 mg carbamazepină pe zi

Doze recomandate pentru copii cu vârsta între 6-10 ani: 400-600 mg carbamazepină pe zi.

Doze recomandate pentru copii și adolescenți cu vârsta între 11-15 ani: 600-1000 mg carbamazepină pe zi.

Crize maniacale acute și tratamentul profilactic al tulburărilor bipolare afective

Dozele recomandate: aproximativ 400 până la 1600 mg carbamazepină pe zi.

Doza uzuală recomandată este de 400 până la 600 mg carbamazepină pe zi administrată divizat în 2-3 prize.

În mania acută doza trebuie crescută rapid, în timp ce creșteri reduse ale dozei sunt recomandate pentru terapia de întreținere în tulburările bipolare pentru a se obține o tolerabilitate optimă.

Sindrom de sevraj la alcool

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

În cazurile severe, doza poate fi crescută în primele zile (de exemplu, la 400 mg de 3 ori pe zi). La inițierea tratamentului pentru manifestările severe ale sevrajului, carbamazepina trebuie administrată în asociere cu medicamente sedativ-hipnotice (de exemplu, clometiazol, clordiazepoxid).

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

Nevralgie de trigemen/ glosfaringiană

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

Doza este crescută treptat zilnic, până la dispariția durerii (în mod normal la 200 mg carbamazepină de 3 până la 4 ori pe zi).

Apoi se reduce treptat doza până la cea mai mică doză de întreținere.

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

Neuropatie diabetică dureroasă

Doza medie recomandată este de 200 mg carbamazepină de 2 până la 4 ori pe zi

Ori de câte ori este posibil, înainte de a decide începerea tratamentului, pacienții de origine tailandeză și chineză 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.

Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu puțin lichid în timpul mesei sau după masă. Comprimatele pot fi divizate fără modificarea efectului retard.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la carbamazepină sau la substanțe înrudite structural (de exemplu antidepressive triciclice) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu bloc atrioventricular;
- Pacienți cu antecedente de deprimare medulară;
- Pacienți cu antecedente de porfirii hepatice (de exemplu porfirie acută intermitentă, porfirie variegată, porfirie cutanea tardă);
- Carbamazepina nu este recomandată în asociere cu inhibitori de monoaminooxidază IMAO (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neurotop retard trebuie utilizat numai sub supraveghere medicală.

Neurotop retard trebuie prescris numai după o estimare critică a raportului beneficiu-risc.

Se recomandă supravegherea strictă a pacienților cu antecedente de afecțiuni cardiace, hepatice sau renale, a celor cu reacții adverse hematologice la alte medicamente sau care au urmat tratament cu Neurotop retard și l-au întrerupt.

Consecințe hematologice

Agranulocitoza și anemia aplastică au fost asociate cu carbamazepina; cu toate acestea, riscul general pentru populația netratată a fost estimat la 4,7 persoane la un milion per an pentru agranulocitoză, și 2 persoane la un milion per an pentru anemia aplastică.

Scăderea temporară sau persistentă a plachetelor sau modificarea formulei leucocitare apar ocazional în asociere cu carbamazepina.

Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, aceste efecte se dovedesc a fi tranzitorii și nu par a semnala instalarea fie a anemiei aplastice, fie a agranulocitozei.

De aceea, înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată formula leucocitară și determinat numărul plachetelor (dacă e posibil reticulocitele și fierul plasmatic) pentru a se determina concentrația inițială și se vor repeta periodic după aceea.

Dacă numărul de leucocite sau numărul de plachete sunt scăzute sau scad în timpul tratamentului, formula leucocitară trebuie strict monitorizată. Neurotop retard trebuie întrerupt dacă apare orice semn semnificativ al deprimării medulare.

Pacienții trebuie să cunoască semnele și simptomele toxice inițiale ale potențialelor probleme hematologice, precum și simptomele reacțiilor dermatologice sau hepatice. Dacă apar reacții precum febră, dureri în gât, erupții cutanate, ulceratii ale mucoasei bucale, învinețire ușoară, hemoragie peteșială sau purpură, pacientul trebuie sfătuit să se adreseze imediat medicului curant.

Reacții dermatologice grave

Dacă semnele și simptomele sugerează o reacție adversă severă dermatologică (de exemplu sindromul Stevens-Johnson, sindromul Lyell), Neurotop retard trebuie întrerupt imediat. Rar au fost raportate reacții dermatologice grave, inclusiv necroliza epidermică toxică (NET; cunoscută și sub denumirea de sindromul Lyell) și sindromul Stevens-Johnson (SJS) la administrarea de carbamazepină. Pacienții cu reacții dermatologice grave pot necesita spitalizare deoarece aceste condiții pot periclita viața pacientului și pot fi fatale. Per total, aceste reacții au fost foarte rare, totuși, carbamazepina trebuie prescrisă cu atenție.

S-a observat o rată mai mare de raportare a SJS (rar mai degrabă decât foarte rar) în unele țări din Asia (de exemplu, Taiwan, Malaezia și Filipine). Majoritatea cazurilor de SJS/TEN apar în primele câteva luni de tratament cu carbamazepină. Dacă apar semnele și simptomele care sugerează reacții adverse cutanate grave (de exemplu, SJS, sindromul Lyell/NET), administrarea Neurotop retard trebuie să fie întreruptă imediat și trebuie avute în vedere terapii alternative.

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

Asocierea cu HLA-A*3101

Antigenul leucocitar uman (HLA)-A*3101 poate reprezenta un factor de risc pentru apariția reacțiilor adverse cutanate la medicament, cum sunt SJS, NET, DRESS, AGEP și erupție cutanată maculopapulară. Studii retrospective de genom la populații de origine japoneză și nord europeană au raportat asocierea dintre reacțiile cutanate adverse (SJS, NET, DRESS, AGEP și erupție cutanată maculopapulară) cu administrarea carbamazepinei și prezența alelei HLA-A*3101 la acești pacienți.

Frecvența alelei HLA-A*3101 variază mult între populațiile de diverse etnii. Frecvența acestei alele este estimată la mai puțin de 5% din majoritatea populațiilor europene, australiene, asiatice, africane și nord americane, cu unele excepții în intervalul 5-12%. Prevalența de peste 15% a fost estimată la unele grupuri etnice din America de Sud (Argentina și Brazilia), America de Nord (Navajo și Sioux din Statele Unite și Sonora Seri din Mexic) și sudul Indiei (Tamil Nadu) și între 10% și 15% la alte etnii din regiunile menționate.

Testarea pentru depistarea alelei HLA-A*3101 trebuie avută în vedere la pacienți originari din populațiile care genetic prezintă riscuri (de exemplu, pacienți japonezi și caucazieni, pacienți care aparțin populațiilor indigene din India de sud și persoane de origine arabă), înaintea inițierii tratamentului cu carbamazepină (vezi pct. 7 Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății). Utilizarea Neurotop retard trebuie evitată la pacienții care sunt identificați pozitivi pentru HLA-A*3101, dacă beneficiile nu depășesc în mod clar riscurile. Selecția nu este, în general, recomandată oricărui utilizator de carbamazepină pentru că riscul SJS/NET AGEP, DRESS și erupție cutanată maculopapulară este, în mare, limitat la primele câteva luni de terapie indiferent de situația HLA- A*3101.

Asocierea cu HLA-B*1502

S-a demonstrat că în cazul administrării de carbamazepină la persoanele de origine tailandeză și chineză, 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 caucaziană, faptul că prezența alelelor HLA-B* 1502 nu se asociază cu apariția SSJ.

Studii retrospective la pacienții de origine chineză au identificat o puternică relație între reacțiile cutanate aferente SJS/NET asociate cu carbamazepină și prezența alelei antigenului leucocitar uman (HLA)-B*1502 la acești pacienți. Au fost raportate rate mai mari de raportare a SJS (rar mai degrabă decât foarte rar) în unele țări din Asia (de exemplu, Taiwan, Malaezia și Filipine) în rândul cărora există o mai mare prevalență a alelei HLA-B*1502 la nivelul populației. Prevalența purtătorilor acestei alele la populația asiatică este peste 15% în Filipine, Tailanda, Hong Kong și Malaezia, în jur de 10% în Taiwan, în jur de 4% în China de Nord, în jur de 2 - 4% în Asia de Sud, inclusiv indienii, și mai puțin de 1% în Japonia și Coreea. Prevalența alelei HLA-B*1502 este neglijabilă la populațiile caucaziene, africane și indigene din Americi și populațiile hispanice.

Testarea pentru a depista prezența alelei HLA-B*1502 trebuie avută în vedere la pacienți cu origine care genetic prezintă riscuri, anterior inițierii tratamentului cu carbamazepină (vezi pct. 7 Informații pentru profesioniștii din domeniul medical). Administrarea carbamazepinei trebuie evitată la pacienții testați care au fost depistați pozitivi pentru HLA-B*1502 dacă beneficiile nu depășesc clar riscurile. HLA-B*1502 poate fi un factor de risc pentru dezvoltarea SJS/NET la pacienții chinezi care iau alte medicamente anti-epileptice (MAE) asociate cu SJS/NET. Așadar, trebuie avută în vedere utilizarea altor medicamente asociate cu SJS/NET la pacienții depistați pozitivi cu HLA-B*1502, când terapiile alternative sunt la fel de acceptabile. Selecția nu este, în general, recomandată la pacienți din populații în care prevalența HLA-

B*1502 este redusă. Selecția nu este, în general, recomandată oricărui utilizator de carbamazepină pentru că riscul SJS/NET este, în mare, limitat la primele câteva luni de terapie indiferent de situația HLA-B*1502.

Identificarea subiecților care au alela HLA-B*1502 și evitarea tratamentului cu carbamazepină la acești pacienți au demonstrat reducerea incidenței SJS/NET induse de carbamazepină.

Limitarea selecției genetice

Rezultatele selecției genetice nu trebuie să înlocuiască niciodată vigilența clinică adecvată și supravegherea pacienților. Mulți pacienți asiatici depistați pozitivi pentru HLA-B*1502 și tratați cu carbamazepină nu vor dezvolta SJS/NET, iar pacienții depistați negativi pentru HLA-B*1502 aparținând oricărei etnii pot dezvolta SJS/NET. În mod similar, numeroși pacienți pozitivi pentru HLA-A*3101 și tratați cu Neurotop retard nu vor dezvolta SJS, NET, DRESS, AGEP sau erupție cutanată maculopapulară, iar pacienții negativi pentru HLA-A*3101, de orice etnie, pot dezvolta aceste reacții cutanate adverse severe. Nu a fost studiat rolul celorlalți factori posibili în apariția și morbiditatea din cauza acestor reacții cutanate adverse severe, precum dozele de MAE, complianța, medicația concomitentă, comorbiditățile și nivelul monitorizării dermatologice.

Alte reacții dermatologice

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

S-a descoperit că alela HLA-A*3101 este asociată cu reacții adverse cutanate mai puțin severe, cauzate de carbamazepină, și poate preconiza riscul apariției acestor reacții provocate de carbamazepină, cum sunt sindromul hipersensibilității la anticonvulsivante sau erupție cutanată non- gravă (erupție maculopapulară). Cu toate acestea, nu s-a descoperit că alela HLA-B*1502 să preconizeze riscul apariției reacțiilor cutanate menționate mai sus.

Hipersensibilitate

Carbamazepina poate declanșa reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții de hipersensibilitate multi-organ, care pot afecta pielea, ficatul (inclusiv căile biliare intrahepatice), organele hematopoetice și sistemul limfatic sau alte organe, fie individual, fie împreună, în contextul unei reacții sistemice (vezi pct. 4.8).

S-a descoperit că alela HLA-A*3101 este asociată cu apariția sindromului hipersensibilității, inclusiv erupție cutanată maculopapulară.

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

Pot apărea reacții de hipersensibilitate încrucișată între carbamazepină și fenitoină.

În general, dacă apar semne și simptome caracteristice reacțiilor alergice, Neurotop retard trebuie oprit imediat.

Convulsii

Neurotop retard trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu convulsii mixte care includ absențe tipice sau atipice.

În toate aceste stări carbamazepina poate exacerba convulsiile. În cazul exacerbării convulsiilor Neurotop retard trebuie întrerupt.

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

Funcția hepatică

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

Funcția renală

Se recomandă o analiză completă a urinei și a bilanțului azotat, atât la începutul tratamentului, cât și periodic.

Reacții anticolinergice

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

Reacții psihice

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

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 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 (persoanelor care îi îngrijesc) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideație suicidară și comportament suicidar.

Reacții endocrine

S-au raportat mici sângerări la pacientele care au utilizat Neurotop retard concomitent cu contraceptive orale. Eficacitatea contraceptivelor orale poate fi afectată de către Neurotop retard și pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie avertizate să ia în considerare utilizarea formelor contraceptive alternative pe durata tratamentului cu carbamazepină.

Datorită inducției enzimactice, Neurotop retard poate determina eșecul terapiei cu medicamente conținând estrogen și/sau progesteron (de exemplu eșecul contracepției).

Monitorizarea concentrațiilor plasmaticice

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

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

Reducerea dozelor și întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu Neurotop retard poate precipita crizele.

Dacă tratamentul cu carbamazepină trebuie întrerupt brusc la un pacient cu epilepsie, trecerea la un nou antiepileptic trebuie făcută sub protecția unui medicament adecvat (de exemplu, diazepam i.v., rectal sau fenitoină i.v.).

Femei cu potențial de fertilizare

Carbamazepina poate provoca afectări fetale atunci când este administrată unei femei gravide. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscurile de malformații congenitale majore și alte consecințe nedorite de dezvoltare (vezi pct. 4.6).

Carbamazepina nu trebuie utilizată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile în urma analizării atentă a opțiunilor alternative de tratament adecvate.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să fie pe deplin informate cu privire la riscul potențial pentru făt dacă iau carbamazepină în timpul sarcinii.

Înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină la o femeie aflată la vârsta fertilă, trebuie luată în considerare testarea prezenței sarcinii.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului. Datorită inducției enzimatice, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale, prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la necesitatea de a-și consulta medicul de îndată ce intenționează să rămână gravidă, pentru a discuta despre trecerea la tratamente alternative înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției (vezi pct. 4.6).

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să-și contacteze imediat medicul dacă rămâne gravidă sau crede că ar putea fi însărcinată și primesc tratament cu carbamazepină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

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

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

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

Agenti care pot crește concentrația plasmatică a carbamazepinei

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

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: dextropropoxifen, ibuprofen;
- Androgeni: danazol;
- Antibiotice: antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină, troleandomicină, josamicină, claritromicină, ciprofloxacina);
- Antidepresive: posibil desipramină, fluoxetină, fluvoxamină, paroxetine, nefazodon, trazodon, viloxazin;
- Antiepileptice: stiripentol, vigabatrin;
- Antifungice: azoli (de exemplu itraconazol, ketoconazol, fluconazol, voriconazol);
- Antihistaminice: loratadină, terfenadină;
- Antipsihotice: olanzapin,
- Antituberculoase: izoniazidă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul SIDA (de exemplu, ritonavir);
- Inhibitori ai anhidrazei carbonice: acetazolamidă;
- Medicamente cardiovasculare: diltiazem, verapamil;
- Medicamente gastrointestinale: posibil cimetidină, omeprazol;
- Relaxante musculare: oxbutinin, dantrolen;
- Inhibitori ai agregării plachetare: ticlopidina;
- Alte interacțiuni: suc de grepfrut, nicotinamidă (la adulți, numai în doze mari). Agenți care pot crește nivelul plasmatic al metabolitului activ 10,11-epoxid carbamazepine.

Deoarece nivelul plasmatic crescut al 10,11-epoxid carbamazepinei poate determina reacții adverse (ex. amețeală, somnolență, ataxie, diplopie), doza de Neurotop retard trebuie să fie ajustată corespunzător, și/sau nivelul plasmatic dozat când sunt folosite concomitent substanțele descrise mai jos: loxapine, quetiapine, primidona, progabide, acid valproic, valnoctamide și valpromide.

Agenti care pot scădea concentrația plasmatică a carbamazepinei

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

- Antiepileptice: felbamat, metsuximid, oxcarbazepină, fenobarbital, fensuximid, fenitoină și fosfenitoină, primidon, brivaracetam și deși datele sunt parțial contradictorii, posibil și clonazepam;
- Antineoplazice: cisplatin sau doxorubicin;
- Antituberculoase: rifampicină;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiasmaticice: teofilină, aminofilină;
- Medicamente dermatologice: isotretinoin;
- Alte interacțiuni: preparate vegetale conținând sunătoare (*Hipericum Perforatum*).

Efectul carbamazepinei asupra concentrațiilor plasmatice ale altor medicamente administrate concomitent Carbamazepina poate scădea concentrația plasmatică, diminua sau chiar aboli activitatea anumitor medicamente.

Dozele următoarelor medicamente ar putea necesita ajustarea la cerințele clinice:

- Medicamente analgezice, antiinflamatoare: buprenorfină, metadonă, paracetamol, fenazonă (antipirină), tramadol;
- Antibiotice: doxiciclină;
- Anticoagulante: anticoagulante administrate oral (de exemplu warfarină, fenprocumon, dicumarol și acenocumarol);
- Antidepresive: bupropion, citalopram, nefazodone, mianserin, trazodone, sertralin, antidepresive triciclice (de exemplu imipramină, amitriptilină, nortriptilină, clomipramină. Nu este recomandată utilizarea carbamazepinei în asociere cu inhibitori de monoamonoxidază (IMAO); înainte administrării carbamazepinei, tratamentul cu IMAO trebuie oprit cu cel puțin 2 săptămâni înainte sau mai mult, dacă situația clinică permite (vezi pct. 4.3);
- Antiemetice: aprepitant;
- Antiepileptice: clobazam, clonazepam, etosuximid, felbamat, lamotrigin, oxcarbazepină, primidon, tiagabin, topiramat, acid valproic, zonisamid. S-au raportat atât creșteri cât și scăderi ale concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii, produse de carbamazepină și au existat rare raportări ale creșterilor concentrațiilor plasmatice ale mefenitoinii.
- Antifungice: itraconazol;
- Antihelmintice: praziquantel, albendazol;
- Antineoplazice: imatinib, ciclofosfamidă, lapatinib, temsirolimus;
- Antipsihotice: clozapină, haloperidol și bromperidol, olanzapină, quetiaprin, risperidon, ziprasidon, aripiprazol, paliperidonă;
- Antivirale: inhibitori ai proteazei în tratamentul SIDA (de exemplu, indinavir, ritonavir, saquinavir);
- Anxiolitice: alprazolam, midazolam;
- Bronhodilatatoare sau medicamente antiasmaticice: teofilină;
- Contraceptive: contraceptive hormonale (trebuie avute în vedere metode contraceptive alternative);
- Medicamente cardiovasculare: digoxin, blocante ale canalelor de calciu (grupa dihidropiridinei, de exemplu felodipină);
- Corticosteroizi: corticosteroizi (de exemplu prednisolon, dexametazonă).
- Medicamente utilizare pentru tratarea disfuncției erectile: tadalafil;
- Imunosupresoare: ciclosporină, everolimus, tacrolimus, sirolimus;
- Medicamente tiroidiene: levotiroxină;
- Alte interacțiuni cu medicamente: medicamente care conțin estrogen și/sau progesteron.

Asocieri care pot fi luate în considerare

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

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a isoniazidei a fost raportată ca determinând creșterea hepatotoxicității induse de isoniazidă.

Utilizarea concomitentă a carbamazepinei și a litiului sau metoclopramidei pe de-o parte, a carbamazepinei și neurolepticelor (haloperidol, tioridazină) pe de altă parte, poate duce la creșterea reacțiilor adverse neuronale (în cazul ultimei asocieri chiar la apariția „concentrațiilor plasmatice toxice”). Asocierea Neurotop retard cu unele diuretice (hidroclorotiazidă, furosemid) poate determina hiponatremie simptomatică.

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

La animale (șoarece, șobolan, iepure) administrarea orală a carbamazepinei în cursul organogenezei a determinat o creștere a embrioletalității, la doze zilnice toxice pentru animalul gestant (peste 200 mg/kg și zi, adică de 10 până la 20 ori mai mult decât doza obișnuită la om).

La șobolan, s-a observat avort, la o doză de 300 mg/kg și zi. Fătul de șobolan aproape de termen prezenta o întârziere a creșterii, la doze toxice administrate la femela gestantă.

Nu s-a evidențiat niciun potențial teratogen la cele 3 specii testate, dar în cursul unui studiu la șoarece, administrarea orală de carbamazepină (40 până la 240 mg/kg și zi) a determinat anomalii (în principal o dilatare a ventriculilor cerebrali) la 4,7% dintre feții expuși comparativ cu 1,3% în lotul martor.

Se știe că nou născuții din mame epileptice sunt predispuși la tulburări de dezvoltare incluzând malformații.

A fost raportată posibilitatea creșterii acestui risc de către carbamazepină, ca marea majoritate a antiepilepticelor, deși lipsesc dovezi concludente obținute din studii controlate cu carbamazepină în monoterapie.

Cu toate acestea, s-au raportat tulburări de dezvoltare și malformații, incluzând spina bifida și de asemenea alte anomalii implicând defecte craniofaciale, malformații cardiovasculare, hipospadias și anomalii care implică diferite organe și sisteme în asociere cu administrarea Neurotop retard.

Risc legat de medicamentele antiepileptice în general

Tuturor femeilor aflate la vârsta fertilă care urmează tratament antiepileptic și, în special, femeilor care își planifică o sarcină și femeilor însărcinate trebuie acordate sfaturi medicale de specialitate cu privire la riscurile potențiale pentru un făt cauzate atât de convulsii, cât și de tratamentul antiepileptic.

Întreruperea bruscă a terapiei cu medicamente antiepileptice dibenzo-azepinice (AED) trebuie evitată, deoarece aceasta poate duce la convulsii care ar putea avea consecințe grave atât pentru femeie, cât și pentru copilul nenăscut.

Ori de câte ori este posibil, monoterapia este preferată pentru tratarea epilepsiei în timpul sarcinii, deoarece terapia cu multiple antiepileptice dibenzo-azepinice (AED) ar putea fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia, în funcție de antiepilepticele dibenzo-azepinice (AED) asociate.

Riscuri legate de carbamazepină

Neurotop retard traversează placenta la om. Expunerea prenatală la carbamazepină poate crește riscul de malformații congenitale și alte consecințe nedorite ale dezvoltării. La om, expunerea la carbamazepină în timpul sarcinii este asociată cu o frecvență a malformațiilor majore de 2 până la 3 ori mai mare decât cea a populației generale, care are o frecvență de 2-3%. La descendenții femeilor care au utilizat carbamazepină în timpul sarcinii, au fost raportate malformații precum: defecte ale tubului neural (spina

bifida), defecte cranio-faciale, cum ar fi: cheilo-palato-schizis (buza/palatul moale despicat/ă), malformații cardiovasculare, hipospadias, hipoplazia degetelor și alte anomalii care implică diferite sisteme ale corpului. Se recomandă supravegherea prenatală de specialitate pentru aceste malformații. Tulburări de neuro-dezvoltare au fost raportate în rândul copiilor născuți din femei cu epilepsie care au utilizat carbamazepină în monoterapie sau în asociere cu alte antiepileptice dibenzo-azepinice (AED) în timpul sarcinii. Studiile legate de riscul de tulburări de neuro-dezvoltare la copiii expuși la carbamazepină în timpul sarcinii sunt contradictorii și nu poate fi exclus niciun risc.

Carbamazepina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul depășește riscurile în urma analizării atente a opțiunilor alternative de tratament adecvate. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscurile consumului de carbamazepină în timpul sarcinii.

Dovezile sugerează că riscul de malformație cu carbamazepină poate fi dependent de doză. Dacă pe baza unei evaluări atente a riscurilor și beneficiilor, nu este potrivită nici o opțiune de tratament alternativă și tratamentul cu carbamazepină este continuat, trebuie utilizată monoterapia și cea mai mică doză eficientă de carbamazepină și se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche. Concentrația plasmatică ar putea fi menținută în partea inferioară a intervalului terapeutic de la 4 la 12 micrograme/ml, cu condiția să se mențină controlul crizelor.

S-a raportat că unele medicamente antiepileptice, cum ar fi carbamazepina, scad nivelurile serice de folat. Această deficiență poate contribui la creșterea incidenței malformațiilor congenitale la descendenții femeilor epileptice tratate. Suplimentarea cu acid folic este recomandată înainte și în timpul sarcinii. Pentru a preveni tulburările de sângerare la descendenți, s-a mai recomandat ca vitamina K1 să fie administrată mamei în ultimele săptămâni de sarcină, precum și nou-născutului.

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

Luând aceste date în considerare, se fac următoarele recomandări:

- Femeile însărcinate care au epilepsie trebuie strict monitorizate;
- Dacă în timpul tratamentului cu Neurotop retard apare sarcina sau dacă se are în vedere începerea tratamentului cu Neurotop retard în timpul sarcinii, trebuie atent evaluat raportul beneficiu matern/risc potențial fetal în cursul primelor 3 luni de sarcină;
- La femeile aflate la vârsta fertilă, Neurotop retard trebuie prescris, când este posibil, ca monoterapie, deoarece incidența anomaliilor congenitale la nou născuții femeilor care beneficiază de un tratament care asociază mai multe antiepileptice este mai mare decât la cele care beneficiază de unul singur dintre aceste medicamente, în monoterapie;
- Trebuie administrată doza minimă eficientă și se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatiche;
- Paciente trebuie sfătuite cu privire la posibilitatea unui risc crescut de apariție a malformațiilor și trebuie să li se dea posibilitatea unui screening antenatal;
- În timpul sarcinii, un tratament antiepileptic eficient nu trebuie întrerupt deoarece agravarea bolii este atât în detrimentul mamei cât și al fătului.

Monitorizare și profilaxie

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

Nou-născuți

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

Au fost raportate câteva cazuri de convulsii și/sau depresie respiratorie la nou născut asociate cu utilizarea de către mamă de Neurotop retard și a altor medicamente anticonvulsivante administrate concomitent. S-au raportat câteva cazuri de vărsături, diaree și/sau scădere a apetitului alimentar la nou născut, asociate cu utilizarea Neurotop retard de către mamă. Aceste reacții pot reprezenta un sindrom de abținere la nou născut.

Alăptarea

Carbamazepina se excretă în lapte (aproximativ 25 până la 60% din concentrația plasmatică). Trebuie evaluate avantajele unei alăptări la sân în comparație cu probabilitatea mică de apariție a reacțiilor adverse la sugar.

Alăptarea în timpul tratamentului cu Neurotop retard este posibilă, cu condiția de a se supraveghea apariția unor eventuale reacții adverse la sugar (de exemplu somnolență excesivă, reacții cutanate alergice).

Femei cu potențial fertil

Carbamazepina nu trebuie utilizată la femeile aflate la vârsta fertilă, cu excepția cazului în care se consideră că beneficiul potențial depășește riscurile în urma analizării atentă a opțiunilor alternative de tratament adecvate. Femeia trebuie să fie pe deplin informată și să înțeleagă riscul potențialului de afectare a fătului dacă ia carbamazepină în timpul sarcinii și, prin urmare, importanța planificării oricărei sarcini. Testele de sarcină la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luate în considerare înainte de inițierea tratamentului cu carbamazepină.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după întreruperea tratamentului. Datorită inducției enzimatice, carbamazepina poate duce la eșecul efectului terapeutic al contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5), prin urmare, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite cu privire la utilizarea altor metode contraceptive eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficientă de contracepție (cum ar fi un dispozitiv intrauterin) sau două forme complementare de contracepție, inclusiv o metodă de barieră. Circumstanțele individuale trebuie evaluate în fiecare caz, implicând pacientul în discuție, la alegerea metodei de contracepție

Fertilitatea

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

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

Capacitatea pacienților de a reacționa poate fi micșorată de Neurotop retard, determinând amețeli sau somnolență, mai ales la începutul tratamentului sau la modificarea dozei.

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

4.8 Reacții adverse

Anumite tipuri de reacții adverse apar foarte frecvent sau frecvent, mai ales la începutul tratamentului cu Neurotop retard sau dacă se administrează doze inițiale prea mari.

La vârstnici apar, mai ales, reacții adverse la nivelul sistemului nervos central (amețeli, cefalee, ataxie, somnolență, fatigabilitate, diplopie).

Reacțiile adverse legate de doza administrată se ameliorează, de obicei, în câteva zile, fie în mod spontan, fie după reducerea tranzitorie a dozei.

Reacțiile adverse la nivelul SNC pot indica un supradozaj sau o fluctuație semnificativă a concentrațiilor plasmatică. În aceste cazuri se recomandă supravegherea concentrațiilor plasmatică.

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.

Rare: leucocitoză, limfadenopatie, deficit de acid folic.

Foarte rare: agranulocitoză, anemie aplastică, pancitopenie, eritroblastopenie, anemie megaloblastică, , reticulocitoză și posibil anemie hemolitică.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate multisistemică 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, plămânii, 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 greutateii, 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 prolactinемiei 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-colesterolului și a trigliceridelor.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rare: porfirie intermitentă acută, porfirie variegata, porfirie cutanată tardivă.

Cu frecvență necunoscută: hiperamonіemia

Tulburări psihice

Rare: halucinații (vizuale sau auditive), depresie, anorexie, comportament agresiv, agitație, confuzie, sedare, vertij.

Foarte rare: activarea psihozelor.

Cu frecvență necunoscută: ideeație suicidală și comportament suicidal.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente: amețeli, ataxie, somnolență, fatigabilitate.

Frecvente: cefalee, diplopie.

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

Rare: dischinezie orofacială, tulburări oculomotorii, tulburări de vorbire (de exemplu dizartrie sau vorbire nedeșlucită), tulburări coreoatetozice, neuropatie periferică, parestezie și pareză.

Foarte rare: tulburări de gust, sindrom neuroleptic malign.

În timpul tratamentului cu carbamazepină s-au raportat cazuri de meningite aseptice.

Ca și în cazul administrării altor antiepileptice, frecvența crizelor poate crește sub tratamentul cu carbamazepină; în cazuri particulare poate să apară pierderea de scurtă durată a cunoștinței, la inițierea terapiei sau la creșterea dozei.

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 sau 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.

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: hepatită colestatică de tip parenchimos (hepatocelular) sau 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 poate fi gravă.

Mai puțin frecvente: dermatită exfoliativă și eritrodermie.

Rare: lupus eritematos sistemic, prurit.

Foarte rare: sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell, , reacții de fotosensibilitate, eritem polimorf și nodular, depigmentare, purpură, acnee, hiperhidroză, pierderea părului, hirsutism.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: slăbiciune musculară.

Foarte rare: artralgie, mialgie, spasme musculare.

Tulburări renale și ale căilor urinare

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

Tulburări ale aparatului genital și sânului

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

Investigații diagnostice

Foarte rare: hipogamaglobulinemie.

În timpul sau la scurt timp după încetarea tratamentului cu Neurotop retard, s-au raportat cazuri de ideeație suicidală și comportamente de tip suicidal (vezi pct. 4.4).

Reacții adverse la medicament din raportări spontane și cazuri din literatura de specialitate (frecvența necunoscută)

Următoarele reacții adverse au fost derivate din experiența de după punerea pe piață a carbamazepinei prin intermediul raportărilor și cazurilor din literatura de specialitate. Din cauză că aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de o populație de dimensiuni incerte, nu este posibilă estimarea precisă a frecvenței lor care este, prin urmare, clasificată drept necunoscută. Reacțiile adverse la medicament sunt enumerate conform claselor de organe, sisteme și aparate din MedDRA. În cadrul fiecăreia din aceste clase, reacțiile adverse la medicament sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

Erupții cutanate cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS).

Tulburări cutanate și subcutanate

Pustuloză exantematoasă generalizată acută (AGEP).

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, la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Semnele și simptomele supradozajului se dezvoltă în intervalul de 1 până la 3 ore de la ingestie și implică de obicei SNC, sistemul cardiovascular și sistemul respirator.

Sistemul nervos central

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

Sistemul respirator

- deprimare respiratorie, edem pulmonar.

Sistemul cardiovascular

- tahicardie, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tulburări de conducere cu lărgirea complexului QRS, sincopă asociată cu stop cardiac.

Tractul gastro-intestinal

- vărsături, întârzierea golirii stomacului, scăderea motilității intestinale.

Funcția renală

- retenție urinară, oligurie sau anurie; retenție de lichid, intoxicație cu apă datorată efectului de tip ADH al carbamazepinei.

Teste de laborator

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

Tratament

Nu există antidot specific.

Tratamentul trebuie început în funcție de starea clinică a pacientului: internare în spital, determinări ale concentrației plasmatice pentru a confirma intoxicația cu carbamazepină și pentru a determina mărimea supradozei, golirea stomacului, spălătură gastrică și administrarea de cărbune activ; întârzierea golirii stomacului poate determina întârzierea absorbției ceea ce duce la o recădere în timpul tratării intoxicației

Se recomandă îngrijiri medicale într-o unitate de terapie intensivă cu monitorizare cardiacă și corectarea atentă a dezechilibrului electrolitic.

Recomandări speciale

Hipotensiune arterială: administrare de dopamină sau dobutamină i.v.

Tulburări ale ritmului cardiac: se corectează individual.

Convulsii: administrarea unei benzodiazepine (de exemplu, diazepam) sau unui alt antiepileptic, de exemplu, fenobarbital (cu precauție datorită riscului de agravare a deprimării respiratorii) sau paraldehydă.

Hiponatremie (intoxicație cu apă): restricție la consumul de lichide și administrare lentă și cu precauție a NaCl 0,9% în perfuzie i.v..

Aceste măsuri pot fi utile pentru a preveni afectarea cerebrală. Se recomandă hemoperfuzia cu cărbune.

Au fost raportate ca fiind insuficiente diureza forțată, hemodializa și dializa peritoneală deoarece carbamazepina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Ca agent antiepileptic spectrul său de activitate cuprinde: crizele parțiale (cu simptomatologie elementară și complexă), generalizate sau secundare, crizele tonico-clonice generalizate cât și formele mixte ale acestor tipuri de crize.

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

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

Ca psihotrop, Neurotop retard este eficient clinic în tulburările afective, de exemplu în tratamentul maniei acute cât și în tratamentul de întreținere al tulburărilor afective bipolare (manico-depresive) când este administrat în monoterapie sau în asociere cu neuroleptice, antidepressive sau litii, în tulburările schizo-afective și episoade de manie în asociere cu alte antiepileptice, în episoadele ciclice rapide. În diabetul insipid, Neurotop retard scade volumul urinar și ameliorează senzația de sete.

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

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

Este probabil ca reducerea descărcărilor repetitive sodiu-dependente la neuronii depolarizați prin utilizarea blocajului canalelor de sodiu voltaj-dependente să fie principalul mecanism de acțiune al său. În timp ce scăderea eliberării de glutamat și stabilizarea membranelor neuronale pot reprezenta în principal o explicație a efectelor antiepileptice ale carbamazepinei, efectul de încetinire a procesului de refacere a dopaminei și a noradrenalinei ar putea fi responsabil de proprietățile antimaniacale ale carbamazepinei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

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

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

În cazul comprimatelor cu eliberare prelungită, după doze unitare și repetate, concentrațiile plasmatice maxime de substanță activă sunt cu aproximativ 25% mai mici în comparație cu cele obținute atunci când se administrează comprimate non retard. Concentrațiile maxime sunt atinse în 24 de ore.

Comprimatele cu eliberare prelungită prezintă un index de fluctuație scăzut semnificativ statistic, dar nu o scădere semnificativă a concentrației plasmatice minime la starea de echilibru.

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

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

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

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

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

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

Distribuție

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

Carbamazepina traversează bariera placentară.

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

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

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

Metabolizare

Carbamazepina este metabolizată în ficat, unde calea de metabolizare a epoxidului este cea mai importantă, rezultând metabolitul 10,11-transdiol și derivatul său glucuronidat, ca metaboliți principali. S-a identificat că citocromul P450_{3A4} este principala enzimă izoformă responsabilă de obținerea metabolitului farmacologic activ 10,11-epoxid carbamazepină din carbamazepină. A fost identificată hidrolaza microzomal epoxidică umană ca fiind enzima responsabilă cu formarea derivatului 10,11-transdiol din 10,11-epoxid carbamazepină.

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

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

Eliminare

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

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

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

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

Caracteristici la pacienți

Copii

Datorită eliminării crescute a carbamazepinei, la copii poate fi necesară creșterea dozei (în mg/kg) față de adulți.

Vârstnici

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

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

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

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolanii tratați cu carbamazepină timp de 2 ani, s-a observat creșterea incidenței tumorilor hepatice. La om, asocierea acestora cu utilizarea de carbamazepină nu este până în prezent cunoscută. Studiile de genotoxicitate pe celule bacteriene și de mamifere nu au dovedit potențial mutagen.

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.
Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Octombrie 2024