

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARBAMAZEPINA TEVA

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa divisibile da 280 mg contiene: carbamazepina 200 mg.

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 60,8 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda con linea di frattura, marchiata con una "C" sopra la linea e con "200" sotto la linea. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epilessia.

Adulti

sia come monoterapia che in associazione con altro trattamento antiepilettico;

tattamento dell'epilessia parziale: con o senza generalizzazione secondaria;

tattamento dell'epilessia generalizzata: convulsioni tonico-cloniche.

Bambini

sia come monoterapia che in associazione con altro trattamento antiepilettico;

trattamento dell'epilessia parziale: con o senza generalizzazione secondaria;

trattamento dell'epilessia generalizzata: convulsioni tonico-cloniche.

La carbamazepina non è efficace in caso di assenza e di convulsioni miocloniche.

Trattamento delle nevralgie del trigemino e del glossofaringeo.

Prevenzione delle recidive in caso di psicosi maniaco-depressiva (specialmente in pazienti che presentino una resistenza relativa al litio, quando il litio è controindicato o in caso di intolleranza al litio).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia deve essere rigorosamente adattata a ciascun paziente, a seconda della risposta clinica ed il farmaco deve essere suddiviso in due o tre somministrazioni giornaliere.

Le compresse devono essere assunte con un po' d'acqua durante o dopo i pasti.

Il trattamento deve iniziare utilizzando basse dosi che dovranno essere aggiustate a livello individuale, a seconda del tipo e della gravità dei sintomi. La dose dovrà essere poi lentamente aumentata fino ad ottenere la dose di mantenimento ottimale per il paziente.

A causa dell'aumento del metabolismo provocato dall'autoinduzione di enzimi epatici o da interazioni farmacologiche durante la terapia combinata, la dose da utilizzare per alcuni pazienti può differire sostanzialmente da quella raccomandata come dose iniziale e di mantenimento, indicate in seguito.

Il farmaco non deve essere somministrato ad una concentrazione superiore a 200 mg/die a bambini di età inferiore a 3 anni o, più generalmente, non deve essere somministrato in dose elevata senza aver prima valutato la tollerabilità individuale.

In pazienti con gravi malattie cardiovascolari, disfunzione epatica o danno renale e negli anziani, può essere sufficiente una dose ridotta.

Prima di decidere di iniziare il trattamento, i pazienti di origine cinese di etnia Han o di origine thailandese devono, quando possibile, effettuare uno screening per HLA-B*1502 poiché questo tipo di allele è fortemente predittivo per una correlazione di rischio della grave sindrome di Stevens-Johnson indotta da carbamazepina (vedere informazioni sui test genetici e sulle reazioni cutanee nella sezione 4.4).

Epilessia

Quando possibile, si raccomanda una monoterapia antiepilettica.

Il trattamento antiepilettico deve essere somministrato quotidianamente e per un lungo periodo di tempo, che, in alcuni casi, può anche essere indefinito.

La possibilità di dividere le compresse da 200 mg, fa sì che il trattamento possa essere implementato, in modo progressivo, in un periodo compreso tra 2 e 5 giorni, per poter raggiungere la dose ottimale in circa 2 settimane.

Queste compresse non sono adatte a bambini al di sotto dei 6 anni (rischio di aspirazione). Per bambini di età inferiore ai 6 anni esistono forme farmaceutiche più appropriate.

	Dose iniziale	Dose di mantenimento
Adulti	100-200 mg una o due volte al giorno	400-600 mg al mattino e alla sera
Bambini 6-10 anni	100 mg una volta al giorno	100-200 mg al mattino e 100-400 mg alla sera
Bambini 10-15 anni	100 mg una volta al giorno	200-400 mg al mattino e 400-600 mg alla sera

Le dosi devono essere stabilite in base alla loro capacità di mantenere sotto controllo le crisi ed in base allo sviluppo di intolleranza clinica.

I livelli plasmatici permettono di valutare se il paziente sia o non nell'intervallo terapeutico, per poter spiegare il mancato controllo delle crisi o l'insorgenza di eventi avversi. Ciò può risultare particolarmente utile in caso di terapia combinata. I livelli plasmatici di carbamazepina, considerati terapeutici, sono generalmente compresi fra 4 e 13 µg/l e corrispondono ad un dosaggio compreso tra 400-1.200 mg/die.

In alcuni pazienti può essere necessario aumentare la dose totale giornaliera, specialmente se il farmaco viene utilizzato insieme ad altri antiepilettici.

Può essere necessaria una dose giornaliera massima di 1.600-2.000 mg.

La prescrizione di carbamazepina richiede un monitoraggio regolare (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Nel caso in cui il trattamento con carbamazepina dovesse sostituire il trattamento con un altro farmaco o si rendesse necessario cambiare la terapia utilizzando un altro farmaco antiepilettico, tale sostituzione deve essere effettuata gradualmente.

Nevralgia del trigemino e del glossofaringeo

La posologia iniziale è di 200-400 mg/die.

La dose deve essere aumentata fino alla scomparsa del dolore. Generalmente è sufficiente una dose di 600-800 mg/die. La dose massima consentita è di 1.600 mg/die.

La dose deve essere poi progressivamente diminuita, fino a raggiungere la minima dose con la massima efficacia.

Se il dolore non ricompare, è possibile sospendere il trattamento dopo alcune settimane.

Psichiatria

Prevenzione delle recidive di psicosi maniaco-depressive.

La dose iniziale è di 100-400 mg/die in dosi frazionate. Le dosi di mantenimento abitualmente utilizzate sono di 400-600 mg/die, somministrate in dosi frazionate, che vengono aumentate gradualmente fino a quando i sintomi non sono controllati, oppure fino a raggiungere un totale di 800 mg in dosi frazionate. La dose massima consentita è di 1.600 mg/die.

La prevenzione delle recidive di psicosi maniaco-depressiva è un trattamento a lungo termine.

Se, in casi eccezionali, si dovesse utilizzare la carbamazepina in associazione con il litio, per la prevenzione delle recidive di psicosi maniaco-depressiva che non possono essere controllate solo con il litio, è necessario mantenere il livello plasmatico di carbamazepina al di sotto di 8 µg/ml e il litio ad un basso dosaggio terapeutico (0,3-0,8 mEq/l), allo scopo di prevenire un'interazione farmacologica.

L'incapacità di reagire prontamente sembra manifestarsi, in particolare, in presenza di terapia associata al litio.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla carbamazepina o a farmaci strutturalmente correlati (ad esempio antidepressivi triciclici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Precedenti di ipoplasia midollare.

Anomalie nella conduzione atrioventricolare.

Porfiria intermittente acuta.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carbamazepina può essere utilizzata solo dopo attenta valutazione del rischio/beneficio e con particolare attenzione in caso di:

- alterazioni ematologiche
- alterazioni del metabolismo del sodio
- grave disfunzione cardiaca, epatica e renale
- gravidanza e allattamento.

L'uso della carbamazepina non è raccomandato in associazione con inibitori delle monoamminossidasi (IMAO); prima dell'assunzione di carbamazepina, il trattamento con IMAO deve essere sospeso da almeno due settimane o più se le condizioni cliniche lo permettono.

Avvertenze

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una meta-analisi di trials clinici randomizzati verso placebo ha, inoltre, evidenziato la presenza di un modesto incremento del rischio di ideazione e comportamento suicidario.

Il meccanismo di tale rischio non è stato stabilito e i dati disponibili non escludono la possibilità di un incremento di rischio con Carbamazepina Teva.

Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati per eventuali segni di ideazione e comportamento suicidari ed in tal caso dovrebbe essere preso in considerazione un appropriato trattamento. I pazienti (e chi ne ha cura) dovrebbero essere istruiti ad avvertire il proprio medico curante qualora emergano i segni di ideazione o comportamento suicidari.

Reazioni cutanee

Reazioni cutanee gravi e talvolta fatali, tra cui necrolisi epidermica tossica (TEN) e sindrome di Stevens-Johnson (SJS) sono state riportate durante il trattamento con carbamazepina.

L'insorgenza di queste reazioni è stimata in 1-6 casi ogni 10.000 nuovi pazienti in paesi con una popolazione principalmente caucasica, ma si stima che il rischio in alcuni paesi asiatici è di circa 10 volte superiore.

E' sempre più evidente, in questi pazienti, il ruolo dei diversi alleli HLA nella predisposizione alle reazioni avverse immuno-mediate (vedere paragrafo 4.2).

Allele HLA-B * 1502 - nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche.

Negli individui di origine cinese di etnia Han o thailandese, è stato dimostrato che l'HLA-B*1502 è fortemente correlato con il rischio di sviluppare una reazione cutanea grave, conosciuta come sindrome di Stevens-Johnson (SJS), in caso di trattamento con carbamazepina. La prevalenza di HLA-B * 1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi. Quando possibile, questi pazienti devono essere sottoposti ad uno screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina (vedere paragrafo 4.2). Se questi pazienti risultano positivi al test, il trattamento con la carbamazepina non deve essere iniziato, a meno che le altre alternative terapeutiche non siano praticabili. I pazienti testati che sono risultati negativi per HLA-B*1502 sono a basso rischio di Stevens-Johnson (SJS), sebbene tale reazione possa ancora verificarsi molto raramente.

Alcuni dati suggeriscono un aumentato rischio di reazioni gravi quali SJS / TEN associate a carbamazepina in altre popolazioni asiatiche. A causa della prevalenza di questo allele in altre popolazioni asiatiche (ad esempio superiore al 15% nelle Filippine e Malesia), il test nelle popolazioni geneticamente a rischio per la presenza dell'allele HLA-B * 1502 può essere considerato.

La prevalenza dell'allele HLA-B * 1502 è trascurabile, ad esempio nelle popolazioni di origine europea, africana, in un campione di popolazione ispanica, nei giapponesi e nei coreani (<1%).

Allele HLA-A * 3101 - nella popolazione a discendenza europea e nella popolazione giapponese

Alcuni dati suggeriscono che l'HLA-A * 3101 è associata ad un aumentato rischio di reazioni avverse cutanee indotte da carbamazepina tra cui SJS e TEN, rash con eosinofilia (DRESS), o una pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) meno grave e rash maculopapulare (vedere paragrafo 4.8) nelle persone di discendenza europea e giapponese

La frequenza dell'allele HLA-A * 3101 varia ampiamente tra le popolazioni etniche. L'allele HLA-A * 3101 ha una prevalenza da 2 a 5% nelle popolazioni europee e circa il 10% nella popolazione giapponese.

La presenza dell'allele HLA-A * 3101 può aumentare il rischio di reazioni cutanee (per lo più gravi) indotte da assunzione di carbamazepina dal

5,0% nella popolazione generale al 26,0% tra i soggetti di origine europea, mentre la sua assenza può ridurre il rischio dal 5,0% al 3,8%.

Non vi sono dati sufficienti a sostegno di una raccomandazione per screening dell'HLA-A * 3101 prima di iniziare il trattamento con carbamazepina.

Se i pazienti di discendenza europea o di origine giapponese risultano essere positivi all'allele HLA-A * 3101, l'uso di carbamazepina può essere preso in considerazione solo se i benefici attesi sono superiori ai rischi.

In caso di reazioni quali febbre, mal di gola, rash, ulcerazioni buccali, fragilità capillare, petecchie o emorragie purpuree, nausea, ittero cutaneo e allargamento epatico, si deve consigliare al paziente di consultare immediatamente il medico curante.

Pazienti con gravi malattie cardiovascolari o epatiche o danno renale e pazienti anziani devono essere attentamente monitorati. Le dosi devono essere adattate su base individuale.

La carbamazepina può scatenare o esacerbare episodi di assenza, e quindi non deve essere somministrata in pazienti che soffrono di episodi di assenza.

L'introduzione di un farmaco antiepilettico può raramente essere seguita da una recrudescenza delle crisi o dalla comparsa di un nuovo tipo di crisi. Questo è indipendente da quanto osservabile in alcune forme di epilessia.

Per quanto riguarda la carbamazepina, le cause di questi peggioramenti possono essere dovute a: scelta di un farmaco non adatto alle crisi o alla sindrome epilettica del paziente, cambiamento di un trattamento antiepilettico concomitante o interazione farmacocinetica con il trattamento stesso, tossicità o sovradosaggio. In mancanza di altre spiegazioni plausibili, si può essere in presenza di una reazione paradossa.

In pazienti anziani, dosi elevate di carbamazepina possono comportare l'attivazione di psicosi latenti e possibili agitazione o confusione.

La carbamazepina può ridurre l'efficacia dei contraccettivi orali.

Non somministrare carbamazepina in associazione con l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché può portare ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche e ad una minore efficacia della carbamazepina con rischio di attacchi (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione").

Precauzioni per l'uso

I pazienti affetti da glaucoma devono essere informati circa i possibili rischi associati alla debole azione anticolinergica di carbamazepina. La pressione intra-oculare di questi pazienti deve essere controllata regolarmente.

Un attento monitoraggio è richiesto anche in caso di ritenzione urinaria.

I pazienti devono essere sottoposti ad esami ematologici e tests di valutazione della funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento, una volta al mese nei primi cinque mesi di trattamento, successivamente 2-4 volte all'anno o alla comparsa di segni clinici di tossicità.

Spesso, nel corso del trattamento con carbamazepina, si osserva una moderata diminuzione del numero di leucociti o di piastrine, ma è solitamente transitoria.

La carbamazepina deve essere sospesa in caso di gravi reazioni dermatologiche compresa la sindrome di Lyell (necrolisi epidermica tossica) e la sindrome di Stevens-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata, gravi reazioni da ipersensibilità, alterazione della funzionalità epatica o grave modificazione della crasi ematica (leucopenia, trombocitopenia) accompagnata da manifestazioni cliniche.

In caso di reazioni dermatologiche gravi e reazioni di ipersensibilità gravi, è controindicato risomministrare la carbamazepina.

Deve essere assolutamente evitata l'assunzione di alcool, in quanto la carbamazepina ne può potenziare l'effetto.

L'interruzione improvvisa del trattamento con carbamazepina può scatenare crisi. A seconda dei casi, può rendersi necessario un trattamento transitorio con un farmaco antiepilettico a rapido effetto.

Per la possibilità di fotosensibilizzazione, i pazienti devono evitare l'eccessiva esposizione ai raggi solari durante la terapia con carbamazepina.

Carbamazepina non deve essere somministrata in concomitanza a voriconazolo, poiché la ridotta efficacia di voriconazolo per l'induzione di enzimi epatici in risposta alla carbamazepina può portare all'insuccesso della terapia di voriconazolo.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) sono correlati dal punto di vista strutturale agli antidepressivi triciclici e pertanto l'uso di carbamazepina non è raccomandato in associazione con IMAO. Prima di iniziare il trattamento con carbamazepina, il trattamento con IMAO deve essere sospeso da almeno due settimane se le condizioni cliniche lo permettono.

Interazioni con altri farmaci antiepilettici

Gli anticonvulsivanti già coinvolti in un'interazione con carbamazepina sono acido valproico, etosuccimide, felbamato, lamotrigina, fenobarbital e fenitoina.

Le analisi ematologiche dei loro rispettivi livelli plasmatici possono variare in maniera consistente da un paziente all'altro. Queste interazioni di solito sono anche bi-direzionali.

Fenobarbital e primidone possono anche innalzare i livelli plasmatici di carbamazepina.

La somministrazione concomitante di carbamazepina con clobazam, clonazepam, primidone, tiagabina e flunarizina può provocare alterazioni delle concentrazioni plasmatiche di uno o di entrambe gli anticonvulsivanti.

Si raccomanda, pertanto, di monitorare regolarmente i livelli degli anticonvulsivanti in circolo e di aggiustarne il dosaggio se necessario.

Alterazione (diminuzione) dei livelli plasmatici di altri farmaci

Carbamazepina è un potente induttore di numerosi enzimi epatici che metabolizzano i farmaci. La somministrazione concomitante di carbamazepina può aumentare il metabolismo e quindi diminuire le concentrazioni plasmatiche di vari farmaci che vengono eliminati mediante metabolismo.

Quindi l'utilizzo concomitante di carbamazepina con i seguenti farmaci può richiedere un aggiustamento della dose tale da assicurare la risposta clinica richiesta specialmente all'inizio o alla sospensione del trattamento con carbamazepina:

Midazolam, alprazolam, corticosteroidi (ad esempio prednisolone, desametasone), ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, tetracicline (ad esempio doxiciclina), aloperidolo, bromperidolo, clozapina, risperidone, quetiapina ed altri neurolettici, antidepressivi triciclici come imipramina, amitriptilina, nortriptilina e clomipramina, metadone, tramadolo, teofillina, digossina, diidropiridine come felodipina, idrochinidina, chinidina (monitoraggio delle condizioni cliniche, ECG e concentrazione plasmatica); anticoagulanti come warfarin, fenprocumone e dicumarolo, contraccettivi ormonali, progabide, inibitori della proteasi come saquinavir (rischio di ridotta efficacia) e indinavir, itraconazolo,

voriconazolo, praziquantel, caspofungin, fentanyl, fenazone, metilfenidato.

Si raccomanda di non usare carbamazepina in associazione a nefazodone poiché può provocare una sostanziale riduzione dei livelli plasmatici di nefazodone fino alla perdita dell'efficacia.

Estrogeni:

Il metabolismo degli estrogeni può essere aumentato in caso di somministrazione contemporanea di induttori degli enzimi che metabolizzano tali farmaci, in particolare del CYP450.

Non è raccomandata l'associazione di carbamazepina e contraccettivi orali (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego"), poiché l'attività del contraccettivo può essere ridotta, aumentando il rischio di gravidanza. Per ridurre il rischio di mancata attività del contraccettivo, bisogna utilizzare un metodo di contraccezione non ormonale valido.

Quando la carbamazepina è somministrata in associazione con contraccettivi orali possono comparire sanguinamento intermestruale o spotting.

Inoltre, carbamazepina può compromettere la terapia ormonale sostitutiva.

Effetti di altri farmaci sulla carbamazepina

Rifampicina, nota come il più forte induttore del CYP450, riduce i livelli plasmatici di carbamazepina.

Per contro può aumentare le concentrazioni plasmatiche del metabolita attivo di carbamazepina, carbamazepina-epossido.

I livelli plasmatici di carbamazepina possono essere ridotti da altri induttori dell'enzima quali teofillina e da doxorubicina e cisplatino.

A causa delle potenziali interazioni durante la terapia combinata dell'epilessia, i livelli plasmatici devono essere monitorati ed il dosaggio aggiustato di conseguenza.

Aumento della concentrazione plasmatica di carbamazepina

Le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina possono essere aumentate dagli inibitori del CYP3A4 antimicotici azolici (ad es. itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo), antibiotici macrolidi (ad es. claritromicina, eritromicina, iosamicina), isoniazide, calcio-antagonisti (ad es. verapamil, diltiazem), acetazolamide, destropropossifene, propossifene, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), ad es. citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina (può essere indotta una sindrome serotoninica tossica); viloxazina, danazolo; nicotinamide (a dosi elevate negli adulti) e probabilmente anche cimetidina e desipramina; nefazodone, terfenadina.

L'aumento dei livelli plasmatici di carbamazepina può determinare i sintomi elencati nel paragrafo "Effetti indesiderati" (ad es. vertigine,

stanchezza, andatura instabile, diplopia). Se appaiono questi sintomi controllare il livello plasmatico di carbamazepina e, se necessario, ridurre il dosaggio.

Altre interazioni

L'utilizzo concomitante di carbamazepina e di neurolettici o di metoclopramide può aumentare la comparsa di effetti indesiderati neurologici.

Inoltre la somministrazione concomitante di carbamazepina e neurolettici può aumentare il rischio di sindrome di Stevens-Johnson.

Gli effetti neurotossici possono essere aumentati dalla somministrazione contemporanea di litio e carbamazepina (vedere anche il paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Possono manifestarsi i seguenti sintomi neurotossici: andatura instabile, atassia, nistagmo orizzontale, aumento dei riflessi muscolari involontari, spasmi muscolari. Questi disturbi neurologici sono di solito reversibili dopo la sospensione del trattamento con il litio.

Carbamazepina può aumentare la tossicità epatica di isoniazide.

L'associazione di carbamazepina con tiazide e diuretici dell'ansa come idroclorotiazide e furosemide, può provocare iponatriemia sintomatica.

L'attività antidiuretica di desmopressina può essere aumentata dal trattamento concomitante con carbamazepina. Sono necessari un monitoraggio biologico ed un adeguamento della posologia di desmopressina.

Carbamazepina può ridurre l'attività di miolitici come il pancuronio.

Pertanto è possibile una rapida ricomparsa del blocco neuromuscolare. Tenere quindi sotto controllo i pazienti e, se necessario, aumentare la dose di miolitico.

I livelli plasmatici di carbamazepina devono essere controllati durante il trattamento concomitante con isotretinoina (trattamento dell'acne), in quanto è stato segnalato che questo farmaco altera in maniera imprevedibile la biodisponibilità di carbamazepina e del suo metabolita attivo.

Sembra che la carbamazepina aumenti l'eliminazione degli ormoni tiroidei e quindi il fabbisogno ormonale di pazienti ipotiroidei. Pertanto, in pazienti in terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, è necessario eseguire un test della funzionalità tiroidea all'inizio e alla sospensione del trattamento con carbamazepina.

Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio dell'ormone tiroideo.

L'alcool può aumentare gli effetti indesiderati di carbamazepina sul SNC. I pazienti devono quindi astenersi dall'assumere alcolici durante il trattamento.

L'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) può modificare in alcuni casi il metabolismo della carbamazepina a causa dell'induzione degli enzimi del citocromo P450 (CYP450), e specialmente dell'isoforma CYP3A4.

Nonostante i risultati rassicuranti ottenuti in uno studio clinico ben condotto in-vivo sulle reazioni tra i due farmaci, l'*Hypericum perforatum* non deve essere somministrato in associazione a carbamazepina.

Se un paziente utilizza già *Hypericum perforatum*, deve interromperlo lentamente. La concentrazione plasmatica del farmaco antiepilettico deve essere monitorata e il dosaggio del farmaco antiepilettico può essere aggiustato se necessario.

L'effetto induttivo dell'*Hypericum perforatum* può durare almeno 2 settimane dopo la sua sospensione.

Gli effetti indesiderati ematologici gravi di clozapina possono essere aumentati dall'associazione con carbamazepina.

L'uso concomitante di succo di pompelmo e carbamazepina può dare origine ad un aumento dei livelli plasmatici di carbamazepina.

La somministrazione contemporanea di carbamazepina e paracetamolo può ridurre la biodisponibilità di paracetamolo.

La somministrazione contemporanea di carbamazepina e procarbazina può provocare un aumento di reazioni da ipersensibilità (rash, ipereosinofilia).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato all'epilessia e ai farmaci antiepilettici in generale

È stato dimostrato che nei figli di donne epilettiche la prevalenza di malformazioni è da 2 a 3 volte superiore alla percentuale di circa il 3% riscontrata nella popolazione generale. Nelle pazienti sottoposte a trattamento è stato osservato un aumento di bambini malformati in seguito a politerapia, ma non è stata ancora chiarita la misura in cui il trattamento e/o la malattia siano rispettivamente responsabili di queste manifestazioni.

Le malformazioni più frequentemente riscontrate sono palatoschisi e malformazioni cardiovascolari.

Rischio legato a carbamazepina

Esperimenti condotti su animali hanno dimostrato che il farmaco possiede un effetto teratogeno.

Negli esseri umani, il numero di donne sottoposte a trattamento con carbamazepina nel primo trimestre di gravidanza, nei diversi studi prospettici, è ancora troppo limitato per stabilire se questo rischio di malformazione sia reale.

Tuttavia alcuni studi suggeriscono che la carbamazepina può causare un aumento delle anomalie della chiusura del tubo neurale per es. spina bifida e mielomeningocele (il rischio raggiunge l'1%, che è 10 volte maggiore del numero normale), malformazioni per le quali è possibile una diagnosi prenatale.█

Prendere in considerazione questi dati

La carbamazepina può essere utilizzata durante la gravidanza solo dopo attenta valutazione rischio/beneficio. Le donne in età fertile devono essere avvertite della necessità di pianificare e monitorare la gravidanza.

Se una donna è gravida o programma di restare incinta la necessità del trattamento deve essere riconsiderata. In caso di epilessia, se possibile, si deve prescrivere carbamazepina in monoterapia ed utilizzare le minime dosi efficaci, basate solo sulla risposta clinica.

Può essere utile il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina libera (vedere anche paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Durante la gravidanza un trattamento antiepilettico efficace con carbamazepina non deve essere interrotto poiché il peggioramento della malattia è dannoso sia per la madre che per il feto.

Controllo e prevenzione: la prevenzione di anomalie del tubo neurale con acido folico in donne gravide trattate con carbamazepina non è pienamente dimostrata al momento attuale. Tuttavia, tenendo conto del fatto che una carenza di acido folico, dovuta all'induzione enzimatica provocata dalla carbamazepina può essere un fattore che può contribuire alle malformazioni fetali, può dunque essere utile assumere l'acido folico prima (2 mesi) e durante la gravidanza.

Le pazienti devono essere informate dell'aumentato rischio di malformazioni. Una diagnosi prenatale specifica può essere consigliata anche a donne con un trattamento supplementare di acido folico.

Nel neonato

Gli induttori enzimatici hanno provocato:

Non comunemente: disturbi emorragici che si sono verificati nelle prime 24 ore di vita di un bambino la cui madre è stata sottoposta a trattamento. La prevenzione mediante vitamina K1 orale somministrata alla madre un mese prima del parto e una dose adattata e somministrata al neonato al momento della nascita sembrano efficaci.

Raramente: problemi con il metabolismo fosfocalcico e la mineralizzazione ossea.

Allattamento

Carbamazepina e il suo metabolita principale, carbamazepina-epossido, sono entrambi presenti nel latte materno in concentrazioni di circa il 25-60% della concentrazione plasmatica totale. A causa della possibile insorgenza di reazioni avverse non dose-dipendenti nel neonato, per ragioni di sicurezza, l'allattamento al seno non è raccomandato durante il trattamento.

L'allattamento deve essere sospeso se appaiono segni di sedazione.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il prodotto ha una notevole influenza sulla capacità di reazione del paziente, specialmente nelle prime fasi di trattamento. L'aumento del dosaggio o l'utilizzo di carbamazepina in associazione con altri farmaci ad azione centrale o la combinazione con l'assunzione di alcolici possono aumentare tale condizione. È necessario avvisare i pazienti dei possibili rischi durante la guida di autoveicoli o l'utilizzo di macchinari. Vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.5 (associazione con il litio).

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sembrano dipendere dalla dose, in particolare all'inizio della terapia, e possono attenuarsi spontaneamente entro pochi giorni oppure dopo riduzione temporanea della dose: vertigini, cefalea, atassia, torpore, fatica, diplopia, nausea, vomito.

Effetti collaterali elencati in base agli organi coinvolti e alla frequenza:

<i>Classe di organi</i>	<i>Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)</i>	<i>Non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)</i>	<i>Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)</i>	<i>Molto raro ($< 1/10.000$)</i>	<i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
Patologie del sistema emolinfopoi etico	Alterazioni della crasi ematica* cioè leucocitosi, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia			Alterazione della crasi ematica con pericolo di vita cioè agranulocitosi, anemia (aplastica, emolitica, megaloblastica), aplasia eritrocitaria pura, reticolocitosi,	

Classe di organi	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				carezza di acido folico, linfadenopatia, ingrossamento della milza	
Disturbi del sistema immunitario			Disturbo da ipersensibilità multiorganica ritardata con febbre, rash cutanei, vasculite, gonfiore dei linfonodi, artralgia, leucopenia, eosinofilia, allargamento epatico e della milza o alterazione dei parametri di funzionalità epatica che si manifestano in varie combinazioni. Possono essere interessati anche altri organi come polmoni, reni, pancreas e muscolatura cardiaca	Reazione allergica acuta generalizzata, meningite asettica con mioclono, eosinofilia	Reazioni di ipersensibilità
Patologie endocrine		Inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico	Ginecomastia, galattorrea	Intossicazione da acqua accompagnata da letargia, vomito, cefalea, confusione mentale, problemi neurologici	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Abbassamento dei livelli di calcio che raramente causa osteomalacia #	Porfiria acuta intermittente	

<i>Classe di organi</i>	<i>Comune (≥1/100; <1/10)</i>	<i>Non comune (≥1/1.000; <1/100)</i>	<i>Raro (≥1/10.000, <1/1.000)</i>	<i>Molto raro (<1/10.000)</i>	<i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
Disturbi psichiatrici		Depressione, comportamento aggressivo, difficoltà di pensiero, mancanza di impulsi, allucinazioni, tinnito, attivazione di psicosi latenti, confusione, agitazione in pazienti anziani		Fobie, disturbi dell'umore compresa mania	
Patologie del sistema nervoso	Vertigini, sonnolenza, sedazione, torpore, fatica, atassia (disturbi atassici e cerebrali)	Cefalea	Movimenti involontari ad esempio asterissi, tic o nistagmo, disturbi discinetici ad esempio discinesia orofacciale (movimenti involontari del viso come smorfie), disturbi correatetosi (movimenti distorti) negli anziani o in pazienti con danno cerebrale	Disturbi della parola**, parestesia**, debolezza muscolare**, neurite periferica**, paresi delle gambe**, disgeusia**	Sindrome neurolettica maligna, specialmente quando usato in associazione a neurolettici
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi transitori come disturbi dell'accomodazione, diplopia, nistagmo, opacità del cristallino	Congiuntivite, tossicità della retina	
Patologie dell'orecchio e del labirinto				Percezione alterata dei suoni, iperacusia, ipoacusia	

Classe di organi	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache				Bradycardia, aritmie cardiache in particolare in pazienti anziani o in pazienti con noto disturbo della funzione cardiaca, blocco atrioventricolare e con sincope, ipertensione o ipotensione	
Patologie vascolari		Vasculite		Peggioramento delle arteriopatie coronariche in particolare in pazienti anziani o pazienti con noto disturbo della funzione cardiaca ***	Tromboflebiti, tromboembolia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				Reazioni di ipersensibilità polmonare con febbre, dispnea, polmonite (alveolite), fibrosi polmonare	
Patologie gastrointestinali		Diminuzione dell'appetito, secchezza delle fauci, nausea, vomito	Diarrea, costipazione	Dolore addominale**, stomatite**, gengivite**, glossite**, pancreatite	
Patologie epatobiliari			Aumento delle transaminasi, ittero	Epatite (colestatica, epatocellulare, granulomatosa, di tipo misto), insufficienza renale	
Patologie della cute e del tessuto	Reazioni allergiche	Alopecia, iperidrosi		Alterazioni della pigmentazione	

<i>Classe di organi</i>	<i>Comune (≥1/100; <1/10)</i>	<i>Non comune (≥1/1.000; <1/100)</i>	<i>Raro (≥1/10.000, <1/1.000)</i>	<i>Molto raro (<1/10.000)</i>	<i>Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)</i>
sottocutaneo	cutanee con o senza febbre, ad esempio orticaria, prurito			cutanea, acne, sudorazione, irsutismo, dermatite esfoliativa, eritrodermia, sindrome di Lyell, fotosensibilità, eritema essudativo multiforme e nodoso, sindrome di Stevens-Johnson, porpora, lupus eritematoso disseminato, pustolosi esantematosa generalizzata acuta	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Artralgia, mialgia, crampi	
Patologie renali ed urinarie			Compromissione renale, ad esempio proteinuria, ematuria, oliguria, altri disturbi della minzione come disuria, frequenza urinaria, ritenzione urinaria	Insufficienza renale (probabilmente dovuta all'effetto antidiuretico), nefrite interstiziale e aumento dei livelli di BUN/azotemia	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Disfunzione sessuale come impotenza, diminuzione della libido, compromessa fertilità maschile	

Classe di organi	Comune ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici	Aumento delle gamma-GT (dovuto ad induzione degli enzimi epatici), di solito non clinicamente rilevante	Aumento della fosfatasi alcalina	Aumento del metabolismo del 25-OH-colecalciferolo	Aumento del colesterolo, compreso il colesterolo HDL e dei trigliceridi, della pressione sanguigna (con carbamazepina ad alte dosi)	Test anormali della funzione tiroidea: diminuzione della L-tiroxina (FT_4 , T_4 , T_3), aumento di TSH, di solito senza manifestazioni cliniche. Diminuzione di acido folico nel plasma, diminuzione di vitamina B_{12} , aumento di omocisteina nel sangue

* In base ai dati della letteratura, il disturbo più comune è la leucopenia benigna, nel 10% dei casi è di natura transitoria e nel 2% dei casi è persistente.

** La maggior parte di questi effetti scompare durante i primi 8-14 giorni di trattamento spontaneamente o dopo riduzione transitoria del dosaggio. Per questa ragione il trattamento deve iniziare con una dose bassa che viene aumentata gradualmente.

*** In particolare alti dosaggi di carbamazepina possono causare un crollo della pressione sanguigna.

Ci sono state segnalazioni di diminuzione della densità minerale ossea, osteopenia, osteoporosi e fratture in pazienti in terapia a lungo termine con carbamazepina. Il meccanismo con cui carbamazepina influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

C'è una crescente evidenza riguardo l'associazione di marcatori genetici e la comparsa di reazioni avverse cutanee come SJS, TEN, DRESS, AGEP e rash maculopapulare. In pazienti giapponesi ed europei, queste reazioni sono segnalate in associazione con l'uso di carbamazepina e la presenza di allele HLA-A * 3101. Un altro marker, HLA-B * 1502, ha dimostrato di essere fortemente associato con le sindromi di SJS e TEN tra gli individui

di origine cinese di etnia Han, thailandese e qualche altra discendenza asiatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4 per ulteriori informazioni).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di carbamazepina è stato riscontrato solo con dosi molto elevate (4-20 g). I livelli plasmatici erano sempre superiori ai 20 µg/ml. Un livello plasmatico di 38 µg/ml non è stato letale per il paziente. Nella letteratura sono stati riportati casi letali di sovradosaggio da carbamazepina.

Sintomi

Segni e sintomi di sovradosaggio interessano il Sistema Nervoso Centrale, il sistema cardiovascolare o il sistema respiratorio.

Sistema nervoso centrale: depressione del SNC, disorientamento, sonnolenza, agitazione, allucinazioni, coma; visione offuscata, disturbo della parola, disartria, nistagmo, atassia, discinesia, inizialmente iperreflessia, in seguito iporeflessia; convulsioni, disturbi psicomotori, mioclono, ipotermia.

Sistema respiratorio: depressione respiratoria, edema polmonare.

Sistema cardiovascolare: tachicardia, variazioni della pressione arteriosa (ipotensione e a volte ipertensione), aritmie cardiache, disturbo di conduzione con allargamento del complesso QRS; sincope.

Sistema gastrointestinale: vomito, ritardato svuotamento gastrico, ridotta motilità intestinale.

Funzionalità renale: ritenzione urinaria, oliguria o anuria; ritenzione di liquidi, intossicazione da acqua dovuta all'effetto della carbamazepina simile a quello dell'ADH.

Test di laboratorio: iponatriemia, possibile acidosi metabolica, possibile iperglicemia, aumento della creatinfosfochinasi muscolare.

Trattamento dei sintomi

Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di carbamazepina.

Il trattamento dei sintomi dovuti a sovradosaggio varia a seconda delle condizioni del paziente. Ciò comporta il ricovero in ospedale, la misurazione dei livelli plasmatici per confermare l'avvelenamento da carbamazepina e per accertare l'entità del sovradosaggio. Svuotamento gastrico, lavanda gastrica e somministrazione di carbone vegetale attivato. Assistenza medica di sostegno in unità di terapia intensiva con monitoraggio cardiaco ed accurata correzione dello squilibrio elettrolitico, se necessario.

Raccomandazioni speciali

Ipotensione: somministrare dopamina o dobutamina e.v.

Disturbi del ritmo cardiaco: devono essere trattati caso per caso.

Convulsioni: somministrare una benzodiazepina (ad esempio diazepam) o un altro anticonvulsivante, ad esempio fenobarbitone (con cautela a causa dell'aumento della depressione respiratoria) o paraldeide.

Iponatriemia (intossicazione da acqua): restrizione dei liquidi e infusione endovenosa lenta accurata di NaCl allo 0,9%. Queste misure possono essere utili nel prevenire un danno cerebrale.

Raccomandata la somministrazione di carbone vegetale. E' stato segnalato che la diuresi forzata, l'emodialisi e la dialisi peritoneale non sono efficaci.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide, codice ATC: N03AF01.

Carbamazepina è un derivato della dibenzazepina dotato di proprietà antiepilettiche, neurotrope e psicotrope.

Si ritiene che essa blocchi l'afflusso del calcio mediato dall'AMP ciclico associato a rilascio del trasmettitore ed è noto come antagonista dei recettori adenosinici: entrambe queste azioni possono essere responsabili della sua azione antiepilettica. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che essa ha effetti inibitori sulle scariche ippocampali e che inibisce, inoltre, le proiezioni reticolo-talamiche e talamocorticali che sono interessate nelle convulsioni tonico-cloniche.

Gli antiepilettici hanno proprietà stabilizzanti la membrana che sono risultate utili nell'alleviare il dolore neurogeno, specialmente nei casi in cui vi sia un elemento lancinante, come nella nevralgia del trigemino.

I dati pubblicati dimostrano che la carbamazepina potrebbe essere efficace nel trattare disturbi dell'affettività, come stati di eccitazione maniacale nell'ambito di disturbi affettivi bipolari, se somministrata come monoterapia o in associazione con neurolettici, antidepressivi o litio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Carbamazepina viene assorbita praticamente totalmente dopo somministrazione in compresse.

La massima concentrazione plasmatica viene raggiunta entro 12 ore dalla somministrazione di una dose singola (compresse).

Le convulsioni sono controllate quando i livelli plasmatici sono compresi fra 4 e 12 µg/ml, livelli al di sopra di 20 µg/ml hanno determinato un peggioramento dei sintomi. Il controllo del dolore nelle nevralgie del trigemino è stato efficace a livelli plasmatici compresi fra 5 e 18 µg/ml. Gli effetti indesiderati iniziano ad apparire quando i livelli plasmatici sono superiori a 8-9 µg/ml.

Distribuzione

Il tasso di legame della carbamazepina alle proteine plasmatiche va dal 70% all'80%.

La concentrazione di sostanza immodificata nel SNC e nella saliva rappresenta la porzione plasmatica non legata, cioè il 20-30% della concentrazione plasmatica totale. Nel latte materno la concentrazione è il 25-60% della concentrazione plasmatica totale. La carbamazepina attraversa la barriera placentare. Inoltre, la frazione non legata aumenta durante la gravidanza.

Volume di distribuzione apparente: 0,8-1,5 l/kg.

Biotrasformazione

Quasi tutto il principio attivo viene metabolizzato dal fegato. Il metabolita principale è la 10-11 eposs-carbamazepina, che è farmacologicamente attiva. Il citocromo P4503A4 è stato identificato come il principale enzima responsabile della formazione di questo metabolita. Il 10,11-diolo inattivo rappresenta lo stadio finale della biotrasformazione della carbamazepina. Nei bambini l'elevato tasso di reattività del metabolismo del farmaco può richiedere dosi più elevate (in mg/kg di peso corporeo) di carbamazepina per mantenere le concentrazioni terapeutiche.

Eliminazione

Solo circa l'1% della dose somministrata viene escreto nell'urina in forma immodificata. Una parte maggiore viene escreta nell'urina quasi interamente sotto forma dei suoi metaboliti, mentre una parte viene escreta nelle feci.

Se usata in monoterapia, l'emivita di eliminazione del farmaco immodificato nel plasma è in media di circa 36 ore dopo una dose singola, mentre, dopo somministrazione ripetuta, è in media di 16-24 ore a seconda della durata del trattamento.

In pazienti che assumono altri farmaci antiepilettici, contemporaneamente, che siano anche induttori enzimatici, l'emivita della carbamazepina può essere diminuita.

Popolazione speciale

La carbamazepina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione renale.

Nella malattia epatica avanzata, il metabolismo della carbamazepina può essere alterato.

La farmacocinetica della carbamazepina è inalterata nell'anziano, ma il suo metabolismo può essere influenzato dalla disfunzione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Prove di mutagenicità in vitro e in vivo con la carbamazepina non hanno fornito alcuna indicazione di un suo potenziale effetto mutageno. Uno studio di cancerogenicità della durata di più di due anni sui ratti ha indicato una maggiore incidenza di epatomi e tumori testicolari benigni in ratti femmine e maschi, rispettivamente.

Comunque, non ci sono evidenze circa l'importanza di tali osservazioni per l'uso terapeutico della carbamazepina negli uomini.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amidoglicolato di sodio (patata), glicerolo, etilcellulosa, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC alluminio

Confezioni da 30, 50, 100 o 200 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione in particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse 200 mg - A.I.C. n. 034865016

50 compresse 200 mg - A.I.C. n. 034865028

100 compresse 200 mg - A.I.C. n. 034865030

200 compresse 200 mg - A.I.C. n. 034865042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

11 ottobre 2000/13 ottobre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO