

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARBAMAZEPINA EG 200 mg Compresse
CARBAMAZEPINA EG 400 mg Compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARBAMAZEPINA EG 200 mg Compresse:

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Carbamazepina 200 mg

CARBAMAZEPINA EG 400 mg Compresse:

Ogni compressa contiene:

Principio attivo:

Carbamazepina 400 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Epilessie (psicomotorie o temporali, crisi generalizzate tonico-cloniche, forme miste, crisi focali).
Nevralgie essenziali del trigemino.
Mania.

CARBAMAZEPINA EG può essere utilizzata sia in mono sia in politerapia.

Di norma CARBAMAZEPINA EG non agisce sul piccolo male (assenze) e sugli attacchi mioclonici (vedere paragrafo 4.4).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Epilessia

Dove possibile CARBAMAZEPINA EG deve essere somministrata in monoterapia.

Il trattamento deve essere iniziato con basse dosi giornaliere, che devono essere aumentate lentamente fino all'ottenimento dell'effetto ottimale. Dopo aver ottenuto un buon controllo delle crisi, il dosaggio può essere diminuito molto gradualmente fino al minimo livello efficace.

La dose di carbamazepina deve essere regolata in base alle esigenze del singolo paziente in modo da raggiungere un adeguato controllo delle crisi. La determinazione delle concentrazioni plasmatiche può aiutare a trovare la posologia ottimale. Nel trattamento dell'epilessia la dose di carbamazepina generalmente richiede che vengano raggiunte concentrazioni plasmatiche totali di circa 4-12 microgrammi/ml (17-50 micromoli/litro) (vedere paragrafo 4.4).

Quando CARBAMAZEPINA EG viene aggiunta ad una terapia antiepilettica preesistente, bisogna farlo gradualmente, mantenendo la terapia iniziale e aggiustando il dosaggio, ove necessario, degli altri antiepilettici (vedere paragrafo 4.5).

Adulti

Dose iniziale 100-200 mg 1-2 volte al giorno, poi aumentare lentamente fino a raggiungere la dose ottimale, che si aggira generalmente sui 400 mg 2-3 volte al giorno. In alcuni pazienti il dosaggio richiesto può essere di 1600-2000 mg al giorno.

Neuralgie del trigemino

La dose iniziale di 200-400 mg al giorno viene aumentata lentamente fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa (in genere 200 mg 3 o 4 volte al giorno); quindi la dose viene ridotta gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento minima efficace. La dose massima raccomandata è 1200 mg/die. Una volta scomparso il dolore, si deve cercare di interrompere gradualmente la terapia, finché non si presenta un nuovo attacco.

Nelle persone anziane e nei malati particolarmente sensibili, iniziare con 100 mg 2 volte al giorno.

Mania

La posologia varia dai 400 mg ai 1600 mg al giorno, generalmente si somministrano 400 - 600 mg al giorno suddivisi in 2-3 dosi.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale/epatica

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica della carbamazepina nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

Pazienti di origine cinese di etnia Han o di origine thailandese

Prima di decidere di iniziare il trattamento, i pazienti di origine cinese di etnia Han o di origine thailandese dovrebbero, quando possibile, essere sottoposti a screening per HLA-B*1502 in quanto questo tipo di allele è fortemente predittivo per il rischio di grave sindrome di Stevens-Johnson (SJS) associata all'assunzione di carbamazepina (vedere informazioni sui test genetici e sulle reazioni cutanee al paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte prima, durante o dopo i pasti; con un po' di liquido.

A causa delle interazioni farmacologiche e della differente farmacocinetica dei farmaci antiepilettici, nei pazienti anziani il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG deve essere individuato con cura.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, farmaci a struttura simile (es. antidepressivi triciclici) o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con blocco atrioventricolare.

Pazienti con anamnesi di depressione midollare.

Pazienti con anamnesi di porfirie epatiche (es. porfiria acuta intermittente, porfiria variegata, porfiria cutanea tarda).

È controindicata la contemporanea somministrazione di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e CARBAMAZEPINA EG (vedere paragrafo 4.5).

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

La terapia deve essere condotta sotto controllo medico.

In pazienti con anamnesi di danni epatici, cardiaci o renali, effetti collaterali ematologici ad altri farmaci o a

precedenti cicli di terapia con carbamazepina, CARBAMAZEPINA EG deve essere prescritta solo dopo aver valutato il rapporto rischio-beneficio e sotto stretto controllo.

Effetti ematologici

Sono stati riportati casi di anemia aplastica e agranulocitosi associati all'uso di CARBAMAZEPINA EG; tuttavia, data la bassissima incidenza di queste condizioni, è difficile calcolare il rischio significativo legato all'uso di CARBAMAZEPINA EG. È stato valutato un rischio complessivo nella popolazione non trattata di circa 4,7 persone per milione ogni anno per l'agranulocitosi e di 2 persone per milione ogni anno per l'anemia aplastica.

Nel corso del trattamento con CARBAMAZEPINA EG si può verificare una diminuzione temporanea o persistente del numero delle piastrine e globuli bianchi; nella maggior parte dei casi comunque questi effetti sono temporanei e non sono segnali di inizio di anemia aplastica o di agranulocitosi. Si consiglia tuttavia un esame completo del sangue (incluse piastrine e, se possibile, anche reticolociti e ferro serico) prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento.

Se durante il trattamento si osservano valori decisamente bassi di globuli bianchi o piastrine, devono essere tenuti sotto stretto controllo i parametri ematici del paziente. CARBAMAZEPINA EG deve essere sospesa al comparire di un qualsiasi sintomo di depressione midollare.

I pazienti devono essere informati sui primi sintomi di tossicità e sui potenziali problemi ematologici, così come sulle reazioni epatiche o dermatologiche. Se dovessero comparire sintomi come febbre, gola infiammata, rash, ulcere in bocca, fragilità capillare, petecchie o emorragie purpuree, il paziente deve comunicarlo immediatamente al suo medico curante.

Reazioni dermatologiche

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.

I pazienti devono essere informati riguardo i segni e i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Il più alto rischio di insorgenza di SJS e TEN si ha nei primi mesi di trattamento.

Se si verificano i sintomi o i segni di SJS o TEN (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con CARBAMAZEPINA EG deve essere sospeso.

I migliori risultati nella gestione della SJS e della TEN si ottengono con una diagnosi precoce e l'immediata interruzione della terapia con qualsiasi farmaco sospetto. Una precoce sospensione è associata ad una migliore prognosi.

Se il paziente ha sviluppato SJS o TEN con l'uso di CARBAMAZEPINA EG, CARBAMAZEPINA EG non deve essere più riutilizzata in questo paziente.

Nel paziente in cui si verificano reazioni dermatologiche serie può essere necessaria l'ospedalizzazione, poiché queste condizioni possono costituire una minaccia per la vita e possono risultare fatali.

Farmacogenomica

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

Associazione con l'allele HLA-B*1502 – nella popolazione cinese di etnia Han, thailandese e nelle altre popolazioni asiatiche

Negli individui di origine cinese di etnia Han e di origine thailandese, la positività all'allele HLA-B*1502 (allele dell'antigene leucocitario umano, Human Leukocyte Antigen, HLA) ha dimostrato di essere fortemente associata con il rischio di sviluppare gravi reazioni cutanee come la Sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) durante il trattamento con carbamazepina. La prevalenza dell'allele HLA-B*1502 è di circa il 10% nelle popolazioni cinesi di etnia Han e thailandesi.

Quando possibile, questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per questo allele prima di iniziare il trattamento con carbamazepina (vedere paragrafo 4.2 e "Informazioni per gli operatori sanitari"). Se questi pazienti risultano positivi al test, il trattamento con la carbamazepina non deve essere iniziato, a meno che non vi sia nessuna altra alternativa terapeutica. I pazienti testati che sono risultati negativi per HLA-B*1502

sono a basso rischio di insorgenza di Stevens-Johnson (SJS), sebbene tale reazione possa ancora verificarsi anche se 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%).

Le frequenze alleliche qui descritte rappresentano la percentuale di cromosomi di quella specifica popolazione che portano l'allele interessato, il che significa che la percentuale di pazienti portatori di una copia dell'allele su almeno uno dei loro due cromosomi (cioè la "frequenza del portatore") è circa due volte la frequenza allelica. Pertanto la percentuale di pazienti a rischio è circa due volte la frequenza allelica.

La presenza dell'allele HLA-B*1502 può essere un fattore di rischio per lo sviluppo di SJS/TEN nei pazienti cinesi che assumono altri farmaci antiepilettici che possono determinare SJS/TEN. Pertanto, in pazienti positivi per l'allele HLA-B*1502, si deve prestare attenzione ad evitare l'uso di altri farmaci che possono determinare SJS/TEN qualora siano disponibili terapie alternative parimenti accettabili.

Lo screening non è generalmente raccomandato in pazienti che derivano da popolazioni in cui la prevalenza dell'allele HLA-B*1502 è bassa o nei pazienti che stanno già assumendo CARBAMAZEPINA EG, poiché il rischio che si sviluppino SJS/TEN è generalmente limitato ai primi mesi di terapia, indipendentemente dalla presenza dell'allele HLA-B*1502.

Identificare gli individui che esprimono l'allele HLA-B*1502 ed evitare la terapia con carbamazepina in questi individui hanno dimostrato di diminuire l'incidenza di SJS/TEN indotti da carbamazepina.

Associazione con l'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 gravi 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%.

Le frequenze alleliche qui descritte rappresentano la percentuale di cromosomi di quella specifica popolazione che portano l'allele interessato, il che significa che la percentuale di pazienti portatori di una copia dell'allele su almeno uno dei loro due cromosomi (cioè la "frequenza del portatore") è circa due volte la frequenza allelica. Pertanto la percentuale di pazienti a rischio è circa due volte la frequenza allelica.

Non vi sono dati sufficienti a sostegno di una raccomandazione per uno 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.

Limitazioni dello screening genetico

Lo screening genetico non deve mai sostituire un'osservazione clinica e una gestione del paziente adeguate. Molti pazienti asiatici positivi per l'allele HLA-B*1502 e trattati con CARBAMAZEPINA EG non svilupperanno SJS/TEN e in pazienti negativi per l'allele HLA-B*1502 di qualsiasi etnia si possono tuttavia verificare episodi di SJS/TEN. Analogamente molti pazienti positivi per l'allele HLA-A*3101 e trattati con CARBAMAZEPINA EG non svilupperanno SJS, TEN, DRESS, AGEP o rash maculopapulare, e in pazienti di qualsiasi etnia negativi per l'allele HLA-A*3101 possono tuttavia insorgere queste gravi reazioni avverse

cutanee. Non è stato studiato il ruolo di altri fattori che possono essere coinvolti nello sviluppo, e morbilità, di queste gravi reazioni avverse cutanee, come la dose di farmaci antiepilettici, l'adesione al trattamento (compliance), le terapie concomitanti, le co-morbilità e il livello di controllo dermatologico.

Informazioni per gli operatori sanitari

Qualora debba essere effettuato il test per la presenza dell'allele HLA-B*1502 o HLA-A*3101, si raccomanda di utilizzare rispettivamente il test "genotipo HLA-B*1502" o "genotipo HLA-A*3101" ad alta risoluzione. Il test è positivo se uno o due alleli HLA-B*1502 o HLA-A*3101 vengono rilevati, negativo se nessun allele HLA-B*1502 o HLA-A*3101 viene rilevato.

Altre reazioni dermatologiche

Si possono anche verificare reazioni cutanee lievi (ad esempio isolati episodi di reazione esantematica di tipo maculare o maculopapulare), che sono generalmente transitorie e non pericolose; queste solitamente scompaiono in pochi giorni o settimane, sia continuando il trattamento sia riducendo le dosi. Tuttavia, poiché potrebbe essere difficile distinguere i primi segni di reazioni cutanee più serie da quelli di reazioni lievi e transitorie, i pazienti devono essere strettamente controllati durante la terapia facendo attenzione ad interrompere immediatamente la terapia qualora, durante la somministrazione del medicinale, si fosse osservato un peggioramento dei sintomi.

La positività per l'allele HLA-A*3101 è risultata associata a reazioni cutanee da carbamazepina meno gravi e può essere predittiva del rischio che si sviluppino, in seguito al trattamento con carbamazepina, reazioni come la sindrome da ipersensibilità agli anticonvulsivanti o rash non gravi (eruzione maculopapulare).

Ipersensibilità

CARBAMAZEPINA EG può scatenare reazioni di ipersensibilità, incluso il rash farmaco-indotto con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), una reazione ritardata di ipersensibilità a più organi che si può manifestare in combinazioni differenti, quali febbre, rash, vasculite, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epato-splenomegalia, alterazione dei test di funzionalità epatica e sindrome del dotto biliare evanescente (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici). Anche altri organi possono essere interessati, quali polmoni, reni, pancreas, miocardio, colon (vedere paragrafo 4.8).

La positività per l'allele HLA-A*3101 è risultata associata all'insorgenza della sindrome di ipersensibilità, rash maculopapulare incluso.

I pazienti che hanno presentato episodi di reazioni di ipersensibilità alla carbamazepina devono essere informati che in circa il 25-30% di questi casi si possono verificare reazioni di ipersensibilità all'oxcarbazepina.

Si può verificare ipersensibilità crociata anche tra carbamazepina e antiepilettici aromatici (es. fenitoina, primidone e fenobarbitale).

In generale, se si verificano segni e sintomi di reazioni di ipersensibilità, la terapia con CARBAMAZEPINA EG deve essere interrotta immediatamente.

Attacchi epilettici

CARBAMAZEPINA EG deve essere utilizzata con cautela in pazienti con attacchi misti, che includono assenze tipiche o atipiche. In questi casi CARBAMAZEPINA EG può esacerbare gli attacchi. In caso di peggioramento degli attacchi, la terapia con CARBAMAZEPINA EG deve essere sospesa.

Funzionalità epatica

Particolarmente in pazienti con disturbi del fegato e negli anziani devono essere effettuati controlli della funzionalità epatica all'inizio e durante il trattamento. La somministrazione di CARBAMAZEPINA EG deve essere sospesa immediatamente in caso di peggioramento della disfunzione epatica o di epatopatie attive.

Funzionalità renale

Si raccomanda di eseguire periodicamente un'analisi completa delle urine e dell'azoto ureico ematico.

Iponatremia

È noto che con carbamazepina si verifica iponatremia. Nei pazienti con condizioni renali preesistenti associate a bassi livelli di sodio o nei pazienti trattati contemporaneamente con farmaci che riducono i livelli

di sodio (es. diuretici, medicinali associati ad una anomala secrezione di ADH), i livelli sierici di sodio devono essere misurati prima di iniziare la terapia con carbamazepina. I livelli sierici di sodio devono quindi essere misurati approssimativamente dopo due settimane e successivamente ad intervalli mensili durante i primi tre mesi di terapia, o secondo le necessità cliniche. Questi fattori di rischio possono interessare soprattutto i pazienti anziani. Se si osserva iponatremia, la riduzione dei liquidi assunti può rappresentare un'importante contromisura, ove clinicamente indicata.

Ipotiroidismo

Carbamazepina può ridurre le concentrazioni sieriche degli ormoni tiroidei tramite induzione enzimatica. Si suggerisce di monitorare la funzionalità tiroidea; nei pazienti con ipotiroidismo può essere necessario un aggiustamento delle dosi della terapia tiroidea sostitutiva.

Effetti anticolinergici

CARBAMAZEPINA EG ha mostrato una debole attività anticolinergica; pertanto, i pazienti affetti da elevata pressione oculare e ritenzione urinaria devono essere strettamente controllati durante la terapia (vedere paragrafo 4.8).

Effetti psichiatrici

Non bisogna dimenticare la possibilità di attivazione di una psicosi latente e, nei pazienti anziani, di confusione o agitazione.

Ideazione e comportamento suicidari

Casi di ideazione e comportamento suicidari sono stati riportati nei pazienti in trattamento con farmaci antiepilettici nelle loro diverse indicazioni. Una metaanalisi 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 EG.

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 segni di ideazione o comportamento suicidari.

Gravidanza e donne in età fertile

Carbamazepina può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. L'esposizione prenatale a carbamazepina può aumentare il rischio di malformazioni congenite importanti e di altri esiti avversi dello sviluppo (vedere paragrafo 4.6).

Carbamazepina non deve essere usato nelle donne in età fertile, a meno che il beneficio non sia giudicato superiore ai rischi a seguito di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative idonee.

Le donne in età fertile devono essere pienamente informate del potenziale rischio per il feto se assumono carbamazepina durante la gravidanza.

Prima dell'inizio del trattamento con carbamazepina in una donna in età fertile, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per due settimane dopo la sua interruzione. A causa dell'induzione enzimatica, carbamazepina può determinare il fallimento dell'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali; pertanto, le donne in età fertile devono essere consigliate riguardo all'uso di altri metodi contraccettivi efficaci (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di consultare il medico nel momento in cui pianificano una gravidanza in modo da discutere il passaggio a trattamenti alternativi prima del concepimento e prima che la contraccezione sia interrotta (vedere paragrafo 4.6).

Le donne in età fertile devono essere informate di contattare immediatamente il medico in caso di gravidanza o di sospetta gravidanza e in caso di assunzione di carbamazepina.

Effetti endocrinologici

Sono state segnalate perdite ematiche in donne che assumono contraccettivi orali in concomitanza a CARBAMAZEPINA EG; la sicurezza dei contraccettivi orali può essere compromessa dall'uso di CARBAMAZEPINA EG. Si consiglia pertanto alle donne in età fertile in trattamento con CARBAMAZEPINA EG di utilizzare metodi contraccettivi alternativi (vedere sopra “Gravidanza e donne in età fertile” e il paragrafo 4.6). L'induzione enzimatica determinata da CARBAMAZEPINA EG può infatti annullare l'effetto terapeutico dei farmaci contenenti estrogeni e/o progesterone.

Monitoraggio dei livelli plasmatici

Sebbene la correlazione tra dose di carbamazepina, livelli plasmatici ed efficacia clinica-tollerabilità sia piuttosto debole, il controllo dei livelli plasmatici può essere utile nelle seguenti condizioni: rilevante aumento della frequenza degli attacchi (verifica della compliance), in gravidanza, nei casi di sospetta anomalia nell'assorbimento, nei casi di sospetta tossicità quando si stanno somministrando più farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non dovrebbero essere assunte in contemporanea con medicinali contenenti carbamazepina, a causa del rischio di un decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di carbamazepina (vedere paragrafo 4.5).

Riduzione delle dosi ed effetti in seguito all'interruzione del trattamento

L'interruzione brusca del trattamento con CARBAMAZEPINA EG può scatenare attacchi epilettici: la terapia con carbamazepina deve pertanto essere sospesa gradualmente nell'arco di almeno 6 mesi.

Se in un paziente epilettico il trattamento con CARBAMAZEPINA EG deve essere interrotto bruscamente, il passaggio ad un nuovo preparato antiepilettico deve essere effettuato utilizzando un'adeguata copertura farmacologica.

Interazioni

La somministrazione contemporanea di carbamazepina e inibitori del CYP3A4 o inibitori dell'enzima epossidasi può determinare l'insorgenza di reazioni avverse (aumento delle concentrazioni plasmatiche rispettivamente di carbamazepina o di carbamazepina-10,11-epossido). Il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG deve essere aggiustato di conseguenza e/o i livelli plasmatici devono essere monitorati.

La somministrazione contemporanea di carbamazepina e induttori del CYP3A4 può determinare diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina e del suo effetto terapeutico, mentre l'interruzione della somministrazione di un induttore del CYP3A4 può determinare l'aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina. Il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG può dover essere aggiustato.

Carbamazepina è un potente induttore del CYP3A4 e di altri sistemi enzimatici epatici di fase I e II, e pertanto può ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati in concomitanza metabolizzati prevalentemente da CYP3A4 tramite induzione del loro metabolismo (vedere paragrafo 4.5).

Le pazienti in età fertile devono essere avvertite che l'uso concomitante di CARBAMAZEPINA EG e contraccettivi ormonali può annullare l'effetto di questi ultimi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Si raccomanda di utilizzare metodi contraccettivi alternativi non ormonali durante il trattamento con CARBAMAZEPINA EG e fino a 2 settimane dopo l'assunzione dell'ultima dose (vedere sopra “Gravidanza e donne in età fertile” e il paragrafo 4.6).

Cadute

Il trattamento con CARBAMAZEPINA EG è risultato associato ad atassia, capogiri, sonnolenza, ipotensione, stato confusionale, sedazione (vedere paragrafo 4.8), effetti che possono portare a cadute con conseguenti fratture o altre lesioni traumatiche. In presenza di patologie, condizioni o trattamenti che possano esacerbare questi effetti, si deve considerare per i pazienti in trattamento a lungo termine con CARBAMAZEPINA EG una valutazione periodica e completa del rischio di caduta.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il citocromo P450 3A4 (CYP 3A4) è il principale enzima che catalizza la formazione del metabolita attivo carbamazepina-10,11-epossido. La somministrazione contemporanea di sostanze ad attività inibitoria sull'enzima CYP 3A4 può portare ad un innalzamento dei livelli plasmatici di carbamazepina con conseguente comparsa di eventi avversi. La somministrazione contemporanea di induttori del CYP 3A4 è potenzialmente in grado di aumentare il metabolismo della carbamazepina, riducendo così i livelli serici di carbamazepina e l'effetto terapeutico. Analogamente, l'interruzione della somministrazione di un induttore del CYP 3A4 può ridurre il metabolismo della carbamazepina, determinando così un incremento dei livelli plasmatici di carbamazepina.

La carbamazepina è un potente induttore del CYP 3A4 e di altri sistemi enzimatici epatici di fase I e II, e può pertanto, inducendone il metabolismo, ridurre le concentrazioni plasmatiche dei medicinali somministrati contemporaneamente che vengono metabolizzati principalmente dal CYP 3A4.

L'enzima microsomiale umano epossido-idrolasi è stato identificato come il responsabile della formazione del 10,11-transdiolo, derivato di carbamazepina-10,11-epossido. La co-somministrazione degli inibitori dell'enzima epossido-idrolasi microsomiale umano può risultare in un aumento delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina-10,11-epossido.

Interazioni che determinano una controindicazione all'uso

L'uso di CARBAMAZEPINA EG è controindicato in combinazione con gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO). Prima di usare CARBAMAZEPINA EG la somministrazione degli IMAO deve essere interrotta per almeno 2 settimane o per un periodo superiore se la condizione clinica lo consente (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci che possono innalzare i livelli plasmatici di carbamazepina

Dal momento che livelli plasmatici aumentati di carbamazepina possono causare effetti collaterali (es. capogiri, sonnolenza, atassia, diplopia), il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG va aggiustato di conseguenza e/o i livelli plasmatici monitorati qualora vengano somministrati contemporaneamente i farmaci di seguito descritti.

Analgesici, antinfiammatori: destropropossifene, ibuprofene.

Androgeni: danazolo.

Antibiotici: antibiotici macrolidi (es. eritromicina, troleandomicina, iosamicina, claritromicina, ciprofloxacina).

Antidepressivi: probabilmente desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, nefazodone, paroxetina, trazodone, viloxazina.

Antiepilettici: stiripentolo, vigabatrin.

Antimicotici: azoli (es. itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo), voriconazolo.

Antistaminici: loratidina, terfenadina.

Antipsicotici: olanzapina.

Antitubercolotici: isoniazide.

Antivirali: inibitori delle proteasi dell'HIV (es. ritonavir).

Inibitori dell'anidraasi carbonica: acetazolamide.

Farmaci cardiovascolari: verapamil, diltiazem.

Farmaci gastrointestinali: probabilmente cimetidina, omeprazolo.

Rilassanti muscolari: oxibutinina, dantrolene.

Inibitori dell'aggregazione piastrinica: ticlopidina.

Altre interazioni: succo di pompelmo, nicotinamide (negli adulti solo ad alte dosi).

Agenti che possono innalzare i livelli plasmatici del metabolita attivo carbamazepina-10,11-epossido

Poiché l'aumento dei livelli plasmatici di carbamazepina-10,11-epossido può provocare reazioni avverse (per esempio capogiro, sonnolenza, atassia, diplopia), il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG deve essere adeguato di conseguenza e/o i livelli plasmatici monitorati se carbamazepina è usato in concomitanza con le

sostanze descritte di seguito:

Loxapina, quetiapina, antiepilettici: primidone, progabide, acido valproico, valnoctamide, valpromide, brivaracetam.

Farmaci che possono ridurre i livelli plasmatici di carbamazepina

Il dosaggio di CARBAMAZEPINA EG potrebbe necessitare un aggiustamento quando vengono somministrati contemporaneamente i farmaci di seguito descritti.

Antiepilettici: felbamato, mesuximide, oxcarbazepina, fenobarbitale, fensuximide, fenitoina (per evitare che si verifichino intossicazione da fenitoina e concentrazioni sub-terapeutiche di carbamazepina, si raccomanda di aggiustare la concentrazione plasmatica di fenitoina a 13 microgrammi/ml prima di aggiungere carbamazepina al trattamento) e fosfenitoina, primidone e, sebbene i dati siano parzialmente contraddittori, anche clonazepam.

Antineoplastici: cisplatino, doxorubicina.

Antitubercolotici: rifampicina.

Broncodilatatori o anti-asmatici: teofillina, aminofillina.

Farmaci dermatologici: isotretinoina.

Altre interazioni: i livelli sierici di carbamazepina possono essere ridotti dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di *Hypericum perforatum*.

Ciò a seguito dell'induzione degli enzimi responsabili del metabolismo dei farmaci da parte di preparazioni a base di *Hypericum perforatum* che, pertanto, non dovrebbero essere somministrate in concomitanza con carbamazepina. L'effetto di induzione può persistere per almeno 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con prodotti a base di *Hypericum perforatum*. Se un paziente sta assumendo contemporaneamente prodotti a base di *Hypericum perforatum* i livelli ematici di carbamazepina devono essere controllati e la terapia con prodotti a base di *Hypericum perforatum* deve essere interrotta. I livelli ematici di carbamazepina potrebbero aumentare con l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di carbamazepina potrebbe necessitare di un aggiustamento.

Effetto di CARBAMAZEPINA EG sui livelli plasmatici di farmaci concomitanti

La carbamazepina può determinare una diminuzione dei livelli plasmatici di certi farmaci, e può anche portare alla diminuzione o persino all'annullamento della loro attività. Il dosaggio dei seguenti farmaci può richiedere un aggiustamento in base alle specifiche esigenze cliniche:

Analgesici, antinfiammatori: buprenorfina, metadone, paracetamolo (la somministrazione a lungo termine di carbamazepina e paracetamolo (acetaminofene) può essere associata ad epatotossicità), fenazone (antipirina), tramadolo.

Antibiotici: doxiciclina, rifabutina.

Anticoagulanti: anticoagulanti orali (warfarin, fenprocumone, dicumarolo e acenocumarolo, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, edoxaban).

Antidepressivi: bupropione, citalopram, mianserina, nefazodone, sertralina, trazodone, antidepressivi triciclici (es. imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina).

Antiemetici: aprepitant.

Antiepilettici: clobazam, clonazepam, etosuccimide, felbamato, lamotrigina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, primidone, tiagabina, topiramato, acido valproico, zonisamide. Per evitare che si verifichino intossicazione da fenitoina e concentrazioni sub-terapeutiche di carbamazepina, si raccomanda di aggiustare la concentrazione plasmatica di fenitoina a 13 microgrammi/ml prima di aggiungere carbamazepina. Raramente la carbamazepina ha innalzato i livelli plasmatici di mefenitoina.

Antifungini: itraconazolo, voriconazolo.

Antiparassitari: praziquantel, albendazolo.

Antineoplastici: imatinib, ciclofosfamide, lapatinib, temsirolimus.

Antipsicotici: clozapina, aloperidolo e bromperidolo, olanzapina, quetiapina, risperidone, ziprasidone, aripiprazolo, paliperidone.

Antivirali: inibitori delle proteasi dell'HIV (es. indinavir, ritonavir, saquinavir).

Ansiolitici: alprazolam, midazolam.

Broncodilatatori o antiasmatici: teofillina.

Contraccettivi: contraccettivi ormonali (si consiglia l'uso di metodi alternativi).

Farmaci cardiovascolari: calcioantagonisti (derivati diidropiridinici) es. felodipina, digossina, simvastatina,

atorvastatina, lovastatina, cerivastatina, ivabradina.

Corticosteroidi: corticosteroidi (es. prednisolone, desametasone).

Farmaci usati per la disfunzione erettile: tadalafil.

Immunosoppressori: ciclosporina, everolimus, tacrolimus, sirolimus.

Preparati tiroidei: levotiroxina.

Altre interazioni farmacologiche: prodotti contenenti estrogeni e/o progesterone.

Trattamenti concomitanti da valutare attentamente

La concomitante somministrazione di carbamazepina e levetiracetam aumenta la tossicità indotta dalla carbamazepina.

La concomitante somministrazione di carbamazepina e isoniazide aumenta l'epatotossicità indotta dall'isoniazide.

La somministrazione di carbamazepina e litio o metoclopramide, oppure carbamazepina e neurolettici (aloperidolo, tioridazina) può determinare un incremento degli effetti collaterali neurologici (con la seconda combinazione, anche in presenza di livelli plasmatici terapeutici).

La somministrazione concomitante di CARBAMAZEPINA EG con alcuni diuretici (idroclorotiazide, furosemide) può portare ad una iponatremia sintomatica.

La carbamazepina può antagonizzare l'effetto dei rilassanti muscolari non depolarizzanti (es. pancuronio); il loro dosaggio deve essere aumentato e i pazienti strettamente controllati per evitare che la risoluzione del blocco neuromuscolare avvenga troppo rapidamente.

La carbamazepina, come altri farmaci psicoattivi, può ridurre la tollerabilità all'alcol; è quindi consigliabile per il paziente astenersi dal consumo di alcol.

L'uso concomitante di carbamazepina e anticoagulanti orali ad azione diretta (rivaroxaban, dabigatran, apixaban e edoxaban) può determinare la riduzione delle concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti orali ad azione diretta, che è associata al rischio di trombosi. Pertanto, se è necessario l'uso concomitante, si raccomanda un attento monitoraggio dei segni e dei sintomi di trombosi.

Interferenza con test sierologici

Carbamazepina può dare falsi positivi all'analisi tramite HPLC per quanto riguarda le concentrazioni di perfenazina a causa di interferenze con quest'ultima.

Carbamazepina e il metabolita 10,11-epossido possono dare falsi positivi con il metodo immunologico basato su misure di fluorescenza polarizzata per quanto riguarda le concentrazioni degli antidepressivi triciclici.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Rischio correlato ai medicinali antiepilettici in generale

A tutte le donne in età fertile che seguono una terapia antiepilettica, in particolar modo alle donne che pianificano una gravidanza e alle donne in gravidanza, deve essere fornita una consulenza medica specialistica sui potenziali rischi per il feto derivanti sia dalle crisi convulsive sia dal trattamento antiepilettico.

L'interruzione improvvisa della terapia con farmaci antiepilettici (FAE) deve essere evitata in quanto può portare a crisi convulsive che potrebbero avere gravi conseguenze per la donna e il feto.

In gravidanza, per il trattamento dell'epilessia, è preferibile la monoterapia, ove possibile, dato che la terapia con diversi FAE potrebbe essere associata a un rischio più elevato di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia, a seconda dei FAE associati (può essere maggiore in caso di politerapie che includono valproato).

Rischi correlati a carbamazepina

CARBAMAZEPINA EG attraversa la placenta negli esseri umani. L'esposizione prenatale a carbamazepina può aumentare il rischio di malformazioni congenite e di altri esiti avversi dello sviluppo. Negli esseri

umani, l'esposizione a carbamazepina durante la gravidanza è associata a una frequenza di malformazioni importanti da 2 a 3 volte superiore a quella della popolazione generale, che presenta una frequenza pari al 2-3 %. Nella prole di donne che hanno usato carbamazepina durante la gravidanza sono state segnalate malformazioni quali difetti del tubo neurale (spina bifida), malformazioni cranio-facciali quali labioschisi/palatoschisi, malformazioni cardiovascolari, ipospadia, ipoplasia digitale e altre anomalie che coinvolgono vari sistemi dell'organismo. Si raccomanda una sorveglianza prenatale specializzata per queste malformazioni. È stato segnalato un disturbo dello sviluppo neurologico tra i bambini nati da donne affette da epilessia che hanno usato carbamazepina in monoterapia o in combinazione con altri FAE durante la gravidanza. Gli studi relativi al rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini esposti a carbamazepina durante la gravidanza sono contraddittori e dunque non è possibile escludere tale rischio.

Le prove suggeriscono che il rischio di malformazione con carbamazepina possa essere dose-dipendente, cioè a dosi inferiori a 400 mg/die la frequenza di malformazioni è risultata minore che con dosi più alte di carbamazepina. Qualora, sulla base di un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici, non risulti adeguata alcuna opzione terapeutica alternativa e il trattamento con carbamazepina venga continuato, si deve ricorrere alla monoterapia e alla dose efficace più bassa di carbamazepina e si raccomanda il monitoraggio dei livelli plasmatici. La concentrazione plasmatica potrebbe essere tenuta nella parte inferiore dell'intervallo terapeutico da 4 a 12 microgrammi/mL a condizione che sia mantenuto il controllo delle crisi convulsive.

- Carbamazepina non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio non sia giudicato superiore ai rischi dopo un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative adeguate. La donna deve essere pienamente informata e comprendere i rischi dell'assunzione di carbamazepina durante la gravidanza in particolare nei primi 3 mesi di gravidanza ed è opportuno consigliare l'effettuazione di una diagnosi prenatale.

Se una donna sta pianificando una gravidanza, occorre fare il possibile per passare a un trattamento alternativo appropriato prima del concepimento e prima che la contraccezione sia interrotta. Se una donna inizia una gravidanza durante l'assunzione di carbamazepina, deve essere indirizzata a uno specialista per rivalutare il trattamento con carbamazepina e prendere in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

È noto che durante la gravidanza si verifichi una carenza di acido folico. È stato segnalato che alcuni farmaci antiepilettici, tra cui carbamazepina, riducono i livelli sierici di folato. Tale carenza può contribuire ad aumentare l'incidenza di difetti congeniti nella prole delle donne epilettiche sottoposte a trattamento. Si raccomanda un'integrazione di acido folico prima e durante la gravidanza.

Al fine di prevenire disturbi emorragici nella prole, è stato inoltre raccomandato di somministrare vitamina K1 alla madre durante le ultime settimane di gravidanza così come al neonato. Si sono verificati alcuni episodi di crisi epilettiche e/o depressione respiratoria in neonati le cui madri erano state trattate con CARBAMAZEPINA EG e contemporaneamente con altri farmaci anticonvulsivanti; in alcuni casi sono stati anche segnalati vomito, diarrea e/o minore assunzione di alimenti nel neonato. Queste reazioni potrebbero segnalare una sindrome da astinenza neonatale.

Donne in età fertile

Carbamazepina non deve essere usato nelle donne in età fertile, a meno che il potenziale beneficio non sia giudicato superiore ai rischi a seguito di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche alternative idonee. La donna deve essere pienamente informata e comprendere il rischio di un potenziale danno per il feto qualora venga assunta carbamazepina durante la gravidanza e, pertanto, comprendere l'importanza di pianificare un'eventuale gravidanza.

Prima di iniziare il trattamento con carbamazepina, si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un test di gravidanza nelle donne in età fertile.

Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per due settimane dopo la sua interruzione.

A causa dell'induzione enzimatica, carbamazepina può determinare il fallimento dell'effetto terapeutico dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5); pertanto, le donne in età fertile devono essere consigliate riguardo all'uso di altri metodi contraccettivi efficaci. Deve essere adottato almeno un metodo contraccettivo efficace (come un dispositivo intrauterino) o due metodi complementari di contraccezione, tra cui un metodo

di barriera. Nella scelta del metodo contraccettivo devono essere valutate le situazioni specifiche di ciascun caso, coinvolgendo la paziente nella discussione.

Allattamento

La carbamazepina passa attraverso il latte materno (circa 25-60% della concentrazione plasmatica). Il beneficio dell'allattamento al seno deve essere ben valutato verso il rischio, seppure remoto, di possibili effetti collaterali sul neonato.

Le madri in trattamento con CARBAMAZEPINA EG possono allattare al seno purché il neonato sia seguito con attenzione per valutare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse (es. eccessiva sonnolenza, reazioni allergiche cutanee). Ci sono state alcune segnalazioni di epatite colestatica in neonati esposti a carbamazepina nel periodo prenatale o durante l'allattamento. I neonati di madri trattate con carbamazepina e allattati al seno devono essere attentamente controllati per verificare l'insorgenza di eventi avversi epatobiliari.

Fertilità

Sono stati segnalati casi molto rari di compromissione della fertilità maschile e/o anomalie nella spermatogenesi.

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

La capacità di reazione dei pazienti può essere compromessa dalla patologia di base (convulsioni) e da reazioni avverse tra cui sonnolenza, capogiri, atassia, diplopia, disturbi dell'accomodazione e visione offuscata segnalate con CARBAMAZEPINA EG, soprattutto all'inizio del trattamento o quando si aggiustano le dosi. Pertanto i pazienti devono adottare le dovute precauzioni nel guidare veicoli o usare macchinari.

4.8. Effetti Indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Soprattutto all'inizio del trattamento con CARBAMAZEPINA EG, o se la dose iniziale è troppo alta o nei pazienti anziani, alcune reazioni avverse possono verificarsi molto frequentemente o frequentemente, ad esempio a carico del SNC (capogiri, cefalea, atassia, sonnolenza, affaticamento, diplopia), del tratto gastrointestinale (nausea, vomito) e reazioni allergiche cutanee.

Le reazioni avverse correlate alla dose solitamente scompaiono in pochi giorni, spontaneamente o dopo temporanea riduzione del dosaggio. Le reazioni avverse a carico del SNC possono essere espressione di sovradosaggio o di fluttuazioni significative dei livelli plasmatici. In questi casi si suggerisce di controllare i livelli plasmatici.

Riassunto tabellare delle reazioni avverse derivanti da studi clinici e da segnalazioni spontanee

Le reazioni avverse derivanti dagli studi clinici (Tabella 1) sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi ed organi secondo MedDRA.

All'interno di ogni classe sistema-organo, le reazioni avverse sono classificate secondo frequenza, le reazioni più frequenti per prime. All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre per ciascuna reazione avversa è indicata anche la corrispondente frequenza usando la convenzione CIOMS III: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Reazioni avverse

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: leucopenia.

Comune: eosinofilia, trombocitopenia.

Raro: leucocitosi, linfadenopatia.

Molto raro: agranulocitosi, anemia aplastica, pancitopenia, aplasia eritrocitaria pura, anemia, anemia

megaloblastica, reticolocitosi, anemia emolitica.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: risposta di ipersensibilità ritardata multipla a carico di più organi con disturbi, che si possono manifestare in combinazioni differenti, quali febbre, rash, vasculiti, linfadenopatia, pseudo-linfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epato-splenomegalia, alterazione dei tests di funzionalità epatica e sindrome del dotto biliare evanescente (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici). Anche altri organi possono essere interessati, quali polmoni, reni, pancreas, miocardio, colon.

Molto raro: reazioni anafilattiche, angioedema, ipogammaglobulinemia.

Patologie endocrine

Comune: edema, ritenzione idrica, aumento del peso corporeo, iponatremia e riduzione dell'osmolarità ematica dovuta ad un'azione simile all'ADH, che può portare in rari casi ad intossicazioni da acqua accompagnata da vomito, letargia, cefalea, stato confusionale, disturbi neurologici.

Molto raro: ginecomastia, galattorrea.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Raro: carenza di acido folico, diminuzione dell'appetito.

Molto raro: porfiria acuta (porfiria intermittente acuta e porfiria variegata), porfiria non acuta (porfiria cutanea tarda).

Non nota: iperammoniemia

Disturbi psichiatrici

Raro: allucinazioni (visive o uditive), depressione, irrequietezza, agitazione, aggressività, stato confusionale.

Molto raro: attivazione di psicosi.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: capogiri, atassia, sonnolenza.

Comune: cefalea, diplopia.

Non comune: movimenti anormali involontari (es. tremore, asterissi, distonia, tics), nistagmo.

Raro: discinesia, disturbi della motilità oculare, disturbi del linguaggio (disartria, linguaggio indistinto), coreoatetosi, neuropatie periferiche, parestesie, e parestesi.

Molto raro: sindrome neurolettica maligna, meningite asettica con mioclono ed eosinofilia periferica, disgeusia.

Patologie dell'occhio

Comune: disturbi dell'accomodazione (es. visione offuscata).

Molto raro: congiuntiviti, opacità del cristallino.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Molto raro: disturbi dell'udito (es. iperacusia, ipoacusia, tinnito, percezione alterata del tono).

Patologie cardiache

Raro: disturbi della conduzione cardiaca.

Molto raro: bradicardia, aritmia, blocco atrioventricolare con sincope, insufficienza cardiaca congestizia, aggravamento della arteriopatia coronarica.

Patologie vascolari

Raro: ipertensione o ipotensione.

Molto raro: collasso circolatorio, embolia (es. embolia polmonare), tromboflebite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto raro: ipersensibilità polmonare caratterizzata ad esempio da febbre, dispnea, polmonite.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea, vomito.
Comune: secchezza delle fauci.
Non comune: diarrea, stipsi.
Raro: dolori addominali.
Molto raro: glossite, stomatite, pancreatite.

Patologie epatobiliari

Raro: epatopatia colestatica, parenchimale (epatocellulare) o di tipo misto, sindrome del dotto biliare evanescente, ittero.
Molto raro: epatite granulomatosa; insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: dermatiti allergiche, orticaria che può essere anche grave.
Non comune: dermatite esfoliativa.
Raro: lupus eritematosus sistemico, prurito.
Molto raro: gravi reazioni avverse cutanee (SCARs) come la sindrome di Steven-Johnson (*) (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN), reazioni di fotosensibilità, eritema multiforme, eritema nodoso, alterazione della pigmentazione cutanea, porpora, acne, iperidrosi, alopecia, irsutismo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Raro: debolezza muscolare.
Molto raro: disturbi del metabolismo osseo (diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di calcio e delle concentrazioni ematiche di 25-idrossi-colecalciferolo) che portano a osteomalacia/osteoporosi, artralgia, mialgia, spasmi muscolari. Il meccanismo mediante il quale CARBAMAZEPINA EG influenza il metabolismo osseo non è stato identificato.

Patologie renali e urinarie

Molto raro: nefrite tubulointerstiziale, insufficienza renale, compromissione renale (es. albuminuria, ematuria, oliguria, aumento dei livelli di urea ematica/azotemia), pollachiuria, ritenzione urinaria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: disfunzioni sessuali/disfunzione erettile, anomalie nella spermatogenesi (con diminuzione del numero degli spermatozoi e/o della motilità).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento.

Esami diagnostici

Molto comune: innalzamento delle gamma-GT (dovuto all'induzione degli enzimi epatici), di solito clinicamente non rilevante.
Comune: innalzamento delle concentrazioni ematiche della fosfatasi alcalina.
Non comune: innalzamento delle transaminasi.
Molto raro: aumento della pressione intraoculare, aumento dei livelli ematici di colesterolo, lipoproteine ad alta densità, e trigliceridi. Alterazione dei parametri funzionali della tiroide: diminuzione della L-Tiroxina (tiroxina libera, tiroxina, triiodotiroxina) e aumento delle concentrazioni ematiche dell'ormone stimolante la tiroide, di solito senza manifestazioni cliniche, aumento dei livelli ematici di prolattina.

(*) In alcuni Paesi asiatici la frequenza è "rara". Vedere anche paragrafo 4.4.

Ulteriori reazioni avverse derivanti da segnalazioni spontanee (frequenza non nota)

Le seguenti reazioni avverse derivano dall'esperienza post-marketing con CARBAMAZEPINA EG e si riferiscono a segnalazioni spontanee e ai casi descritti in letteratura. Poiché queste reazioni derivano spontaneamente da una popolazione di dimensione incerta, non è possibile stimarne con certezza la frequenza che è pertanto indicata come "non nota". Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe sistema-organo, le reazioni

avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 – Reazioni avverse da segnalazioni spontanee e dalla letteratura (frequenza non nota)

Infezioni ed infestazioni

Riattivazione di infezioni da Herpesvirus umano 6.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione midollare.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

Cadute (associate ad atassia, capogiri, sonnolenza, ipotensione, stato confusionale e sedazione, effetti indotti dal trattamento con CARBAMAZEPINA EG) (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Sedazione, disturbi della memoria.

Patologie gastrointestinali

Colite.

Disturbi del sistema immunitario

Rash farmaco-indotto con eosinofilia e sintomi sistemici (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, AGEP), cheratosi lichenoidale, onicomadesi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Fratture.

Esami diagnostici

Diminuzione della densità ossea.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi

I segni e sintomi di sovradosaggio che si presentano solitamente coinvolgono il sistema nervoso centrale, cardiovascolare e respiratorio e comprendono le reazioni avverse descritte al paragrafo 4.8.

Sistema nervoso centrale

Depressione del sistema nervoso centrale, disorientamento, diminuzione del livello di coscienza, sonnolenza,

agitazione, allucinazione, coma, visione offuscata, disartria, linguaggio indistinto, nistagmo, atassia, discinesia, iperreflessia seguita da iporeflessia, convulsioni, disturbi psicomotori, mioclono, ipotermia, midriasi.

Sistema respiratorio

Depressione respiratoria, edema polmonare.

Sistema cardiovascolare

Tachicardia, ipotensione, a volte ipertensione, disturbi della conduzione cardiaca con allargamento del complesso QRS; sincope associata ad arresto cardiaco.

Sistema gastrointestinale

Vomito, ritardo dello svuotamento gastrico, ridotta motilità intestinale.

Sistema muscoloscheletrico

Ci sono state alcune segnalazioni di rabdomiolisi in associazione a tossicità da carbamazepina.

Funzionalità renale

Ritenzione urinaria, oliguria, anuria, ritenzione di liquidi, intossicazione da acqua dovuta all'effetto tipo ADH della carbamazepina.

Parametri di laboratorio

Iponatremia, possibile acidosi metabolica, possibile iperglicemia, incremento della creatin fosfochinasi muscolare.

Trattamento

Non esiste un antidoto specifico.

Il trattamento iniziale deve essere condotto sulla base delle condizioni del paziente, che deve essere ospedalizzato. Occorre misurare la concentrazione plasmatica della carbamazepina per poter confermare l'avvelenamento e la quantità di dose assunta.

Svuotare lo stomaco, fare una lavanda gastrica e somministrare carbone attivo. Il ritardo dello svuotamento dello stomaco può provocare assorbimento ritardato con conseguente riacutizzazione durante la fase di recupero dall'intossicazione. È importante supportare le funzioni vitali in unità di cura intensiva con monitoraggio cardiaco e correggere i valori degli elettroliti nel sangue.

Speciali raccomandazioni

Si raccomanda un'emoperfusione di carbone. L'emodialisi è il trattamento efficace per la gestione del sovradosaggio di carbamazepina.

Nei 2-3 giorni successivi l'intossicazione occorre prevenire la riacutizzazione e l'aggravamento dei sintomi dovuti al ritardato assorbimento.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, derivati della carbossamide (codice ATC: N03 AF01).

CARBAMAZEPINA EG appartiene alla famiglia delle dibenzazepine.

Quale farmaco antiepilettico il suo spettro d'azione comprende crisi parziali (semplici o complesse) con o senza generalizzazione secondaria; convulsioni tonico-cloniche generalizzate, così come combinazioni di questi tipi di crisi.

È riportato negli studi clinici che CARBAMAZEPINA EG, somministrata in monoterapia, a pazienti epilettici - in particolare bambini e adolescenti - esercita un'azione psicotropa con miglioramento dei sintomi di ansietà e depressione e diminuzione dell'irritabilità e dell'aggressività. Per quanto riguarda le funzioni cognitive e psicomotorie, alcuni studi riportano effetti negativi o poco chiari, in relazione anche alle dosi somministrate; da altri studi invece emerge un effetto positivo sull'attenzione, sulle funzioni cognitive e sulla memoria.

Quale farmaco neurotropro CARBAMAZEPINA EG previene la comparsa dei parossismi dolorosi delle nevralgie essenziali e secondarie del trigemino ed è inoltre utile per ridurre il dolore neurogenetico in svariate condizioni, quali tabe dorsale, parestesia post-traumatica, nevralgia post-erpetica; nella sindrome da astinenza da alcool aumenta la soglia convulsiva, ridotta dall'abuso di alcool, e migliora i sintomi da astinenza (es. ipereccitabilità, tremore, andatura alterata); nel diabete insipido centrale, CARBAMAZEPINA EG riduce il volume urinario e la sensazione di sete.

Quale farmaco psicotropo CARBAMAZEPINA EG dà prova di efficacia nei disturbi affettivi, per es. nel trattamento della mania acuta, così come nella terapia di mantenimento dei disturbi (maniaco-depressivi) bipolari affettivi, sia quando prescritto in monoterapia che in associazione con neurolettici, antidepressivi o litio. CARBAMAZEPINA EG risulta efficace nei disturbi schizo-affettivi e nella mania eccitatoria in combinazione con altri neurolettici, così come negli episodi che si susseguono rapidamente nelle forme a ciclo corto.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione della carbamazepina è stato solo parzialmente chiarito. La carbamazepina stabilizza le membrane nervose ipereccitate, inibisce le scariche neuronali ripetute e riduce la propagazione sinaptica degli impulsi eccitatori. È ragionevole pensare che il principale meccanismo d'azione della carbamazepina sia la prevenzione del firing ripetitivo dei potenziali d'azione sodio-dipendenti nei neuroni depolarizzati attraverso il blocco uso- e voltaggio-dipendente dei canali del sodio.

Mentre la diminuzione del release di glutammato e la stabilizzazione delle membrane neuronali potrebbe spiegare gli effetti antiepilettici, l'effetto inibente sul turnover della dopamina e noradrenalina potrebbe dare spiegazione delle proprietà antimaniacali della carbamazepina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La carbamazepina viene assorbita quasi completamente, ma relativamente lentamente dalle compresse. Le compresse convenzionali e le compresse masticabili raggiungono la concentrazione di picco plasmatico di sostanza immodificata rispettivamente dopo 12 e 6 ore, dopo singola dose orale. Con lo sciroppo si raggiunge la massima concentrazione plasmatica entro 2 ore. Rispetto alla quantità di sostanza attiva assorbita, non esiste una differenza rilevante con le forme orali. Dopo una singola dose orale di 400 mg di carbamazepina (compresse) il picco di concentrazione plasmatica di sostanza immodificata è di circa 4,5 µg/ml.

Quando le compresse a rilascio modificato sono somministrate in dose singola o ripetuta, raggiungono circa il 25% del picco di concentrazione plasmatica più basso di sostanza attiva rispetto alle compresse convenzionali. I picchi si raggiungono entro 24 ore. Le compresse a rilascio modificato producono un decremento dell'indice di fluttuazione statisticamente significativo, ma non un decremento significativo del valore C_{min} allo steady state. Con una posologia di due somministrazioni giornaliere la fluttuazione delle concentrazioni plasmatiche è molto bassa. La biodisponibilità delle compresse a rilascio modificato è circa il 15% più bassa di quella delle altre forme orali.

Lo steady-state delle concentrazioni plasmatiche di carbamazepina si raggiunge entro 1-2 settimane, a seconda delle caratteristiche individuali in termini di autoinduzione della carbamazepina, etero-induzione esercitata da altri farmaci induttori, situazione prima del trattamento, dosaggio, durata del trattamento.

Allo steady-state le concentrazioni plasmatiche di carbamazepina considerate come range terapeutico variano molto da individuo ad individuo: nella maggior parte dei pazienti è stato riportato un range di 4-12 µg/ml corrispondenti a 17-50 µmol/l. La concentrazione del 10,11-epossido (il metabolita attivo della carbamazepina) è circa il 30% dei livelli del principio attivo.

L'ingestione di cibo non influenza la velocità e l'entità dell'assorbimento, indipendentemente dalla formulazione di carbamazepina somministrata.

Distribuzione

Ipotizzando il completo assorbimento della carbamazepina, il volume apparente di distribuzione varia da 0,8 a 1,9 l/Kg.

La carbamazepina attraversa la placenta.

La carbamazepina è legata alle proteine plasmatiche per il 70-80%. La concentrazione di sostanza immodificata nel fluido cerebrospinale e nella saliva rispecchia la porzione non legata alle proteine plasmatiche (20-30%). Le concentrazioni nel latte materno equivalgono al 25-60% dei corrispondenti livelli plasmatici.

Biotrasformazione

La carbamazepina è metabolizzata nel fegato, la cui più importante via di eliminazione è l'eossidazione; si ottiene così il derivato 10,11-trans-diolo ed il suo glicuronide quali principali metaboliti. Il citocromo P450 3A4 è stato identificato quale la principale isoforma responsabile della trasformazione della carbamazepina nel metabolita 10,11-eossido. L'enzima microsomiale umano eossido-idrolasi è stato identificato come il responsabile della formazione del 10,11-transdiolo, derivato di carbamazepina-10,11-eossido. Il 9-idrossimetil-10-carbamoil acridano è il metabolita meno frequente di questa via di metabolizzazione. Dopo una singola dose orale di carbamazepina, circa il 30% appare nelle urine come prodotto finale della metabolizzazione. Un'altra importante via di biotrasformazione della carbamazepina porta a vari composti monoidrossilati, così come all'N-glicuronide della carbamazepina prodotto dal UGT2B7.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione di sostanza immodificata si aggira approssimativamente intorno alle 36 ore dopo singola dose orale, mentre dopo somministrazioni ripetute si aggira sulle 16-24 ore (autoinduzione del sistema epatico delle monossigenasi), a seconda della durata della terapia. Nei pazienti in trattamento contemporaneo con altri farmaci induttori degli enzimi epatici (es. fenitoina, fenobarbitale) i valori di emivita sono stati trovati intorno alle 9-10 ore. L'emivita di eliminazione plasmatica del 10,11-eossido è di circa 6 ore dopo singole dosi orali dell'eossido stesso.

Dopo somministrazione di una singola dose orale di 400 mg di carbamazepina, il 72% è escreto nelle urine ed il 28% nelle feci. Nelle urine, circa il 2% della dose è sotto forma di sostanza immodificata e circa l'1% sotto forma del metabolita attivo 10,11-eossido.

Popolazioni speciali

Bambini

Data la maggiore eliminazione di carbamazepina, i bambini possono necessitare di dosi maggiori degli adulti (in mg/Kg).

Anziani

Non ci sono indicazioni di un'alterata farmacocinetica della carbamazepina nei pazienti anziani confrontati con i giovani adulti.

Pazienti con insufficienza renale o epatica

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica della carbamazepina nei pazienti con insufficienza renale o epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Tuttavia gli studi condotti nell'animale non sono sufficienti per escludere un effetto teratogenico di carbamazepina.

Carcinogenicità

Nei ratti trattati con carbamazepina per 2 anni si è osservato un incremento dell'incidenza di tumori epatocellulari nelle femmine e di tumori benigni al testicolo nei maschi. Al momento non è noto il significato di questi dati relativamente all'uso terapeutico di carbamazepina nell'uomo.

Genotossicità

Carbamazepina non è risultata genotossica in diversi studi standard di mutagenicità nei batteri e nei mammiferi.

Tossicità riproduttiva

In studi animali condotti nel topo, nel ratto e nel coniglio la somministrazione orale di carbamazepina

durante l'organogenesi ha portato all'aumento della mortalità embrio-fetale e al ritardo di crescita fetale a dosi giornaliere associate a tossicità materna (superiori a 200 mg/kg/die). Carbamazepina si è dimostrata teratogena in diversi studi animali, specialmente nei topi, tuttavia non ha o ha solo un minimo potenziale teratogenico alle dosi rilevanti per l'uomo. In uno studio di tossicità riproduttiva condotto nel ratto, nei piccoli allattati al seno si è verificata una ridotta crescita ponderale a dosi materne pari a 192 mg/kg/die.

Fertilità

In studi di tossicità cronica sono stati osservati atrofia testicolare ed aspermastogenesi dose-correlate in ratti trattati con carbamazepina. Il margine di sicurezza per questo effetto non è noto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Carmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le compresse a temperatura ambiente.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Comprese 200 mg: Astuccio contenente blister in PVC/PVDC/Alluminio da 50 compresse.

Comprese 400 mg: Astuccio contenente blister in PVC/PVDC/Alluminio da 30 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CARBAMAZEPINA EG 200 mg Compresse:

AIC n.033878012

CARBAMAZEPINA EG 400 mg Compresse:

AIC n.033878024

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO TESTO DELL'AUTORIZZAZIONE

5 Ottobre 1999 / 5 Ottobre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO