

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Karbamazepina Tillomed, 200 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg karbamazepiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 30 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białe lub prawie białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy około 9 mm, z wytłoczonym napisem „297” po jednej stronie i „HP” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe. Produkt leczniczy Karbamazepina Tillomed jest wskazany do stosowania u pacjentów z nowo rozpoznaną padaczką oraz u pacjentów, u których choroba nie jest kontrolowana lub którzy nie tolerują aktualnej terapii przeciwdrgawkowej.

Uwaga: Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych.

Bóle napadowe w neuralgii nerwu trójdzielnego.

Profilaktyka psychozy maniakalno-depresyjnej u pacjentów niereagujących na leczenie litem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia należy, o ile to możliwe, wykonać badania przesiewowe u pacjentów będących z pochodzenia Chińczykami Han lub Tajlandczykami pod kątem obecności allelu HLA-B*1502, ponieważ występowanie tego allelu stanowi silny czynnik prognostyczny ryzyka wystąpienia ciężkiego zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) związanego ze stosowaniem karbamazepiny (patrz informacje dotyczące badań genetycznych i reakcji skórnych w punkcie 4.4).

Dawkowanie

Leczenie karbamazepiną należy rozpoczynać stopniowo, od małej dawki początkowej, dobranej indywidualnie w zależności od rodzaju choroby i nasilenia jej przebiegu klinicznego. Następnie, dawkę należy stopniowo zwiększać do momentu uzyskania najskuteczniejszej dawki podtrzymującej.

Dawkę dobową podaje się zwykle w 1 lub 2 dawkach pojedynczych.

Całkowita dawka dobową karbamazepiny mieści się w zakresie od 400 do 1200 mg. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej karbamazepiny wynoszącej 1600 mg, ponieważ stosowanie większych dawek powoduje zwiększenie liczby działań niepożądanych.

Dawkę terapeutyczną należy ustalać, zwłaszcza w przypadku leczenia skojarzonego, na podstawie stężenia karbamazepiny w osoczu oraz w zależności od skuteczności działania. Doświadczenie wykazało, że terapeutyczne stężenie karbamazepiny mieści się w zakresie od 4 do 12 mikrogramów/ml.

W indywidualnych przypadkach, wymagana dawka może znacznie odbiegać od ustalonej dawki początkowej i podtrzymującej (np. ze względu na przyspieszony metabolizm poprzez indukcję enzymów lub w wyniku interakcji lekowych w przypadku leczenia skojarzonego).

W leczeniu padaczki, karbamazepinę najlepiej stosować jako jedyny lek (monoterapia). Leczenie powinno być nadzorowane przez lekarza specjalistę z doświadczeniem w leczeniu padaczki.

W przypadku zmiany leczenia na leczenie karbamazepiną należy stopniowo zmniejszać dawkę odstawianego leku przeciwpadaczkowego.

W leczeniu napadów padaczkowych zaleca się stosowanie następującego, ogólnego schematu dawkowania:

	Dobowa dawka początkowa w mg (lub liczba tabletek o przedłużonym uwalnianiu)	Dobowa dawka podtrzymująca w mg (lub liczba tabletek o przedłużonym uwalnianiu)
<u>Dorośli:</u>	200 mg wieczorem (1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu)	Od 200 do 600 mg rano (od 1 do 3 tabletek o przedłużonym uwalnianiu). Od 400 do 600 mg wieczorem (2 lub 3 tabletki o przedłużonym uwalnianiu).
<u>Dzieci:*</u> <u>Od 6. do 10. roku życia</u>	200 mg wieczorem (1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu)	200 mg rano (1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu). Od 200 do 400 mg wieczorem (1 lub 2 tabletki o przedłużonym uwalnianiu).
<u>Od 11. do 15. roku życia</u>	200 mg wieczorem (1 tabletka o przedłużonym uwalnianiu)	Od 200 do 400 mg rano (1 lub 2 tabletki o przedłużonym uwalnianiu). Od 400 do 600 mg wieczorem (2 lub 3 tabletki o przedłużonym uwalnianiu).
<u>> 15. roku życia</u>	Dawkowanie jak dla osób dorosłych	

* Uwaga:

Dla dzieci w wieku poniżej 6 lat dostępne są postacie dawkowania bez przedłużonego uwalniania (zawiesina lub tabletki) do stosowania jako dawkowanie początkowe i podtrzymujące. Zalecenie podawania tabletek o przedłużonym uwalnianiu nie jest możliwe ze względu na niewystarczającą wiedzę.

Zalecana dawka maksymalna:

Od 6. do 15. roku życia: 1000 mg/dobę

> 15. roku życia: 1200 mg/dobę

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Karbamazepina jest nieodpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 6 lat, ze względu na dużą zawartość substancji czynnej i brak doświadczenia ze stosowaniem tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Obowiązują następujące zalecenia dotyczące dawkowania:

Padaczka:

U osób dorosłych, zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 1 lub 2 tabletki karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada od 200 do 400 mg karbamazepiny na dobę), zwiększana stopniowo do dawki podtrzymującej od 4 do 6 tabletek karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada od 800 do 1200 mg karbamazepiny na dobę).

Zwykle stosowana dawka podtrzymująca u dzieci wynosi od 10 do 20 mg karbamazepiny/kg masy ciała/dobę.

Zalecany schemat dawkowania, patrz powyżej.

Neuralgia nerwu trójdzielnego:

Początkową dawkę, wynoszącą 1 lub 2 tabletki karbamazepiny 200 mg o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada od 200 do 400 mg karbamazepiny) zwiększa się stopniowo do średnio od 2 do 4 tabletek karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu 200 mg (co odpowiada od 400 do 800 mg karbamazepiny) - w 1 lub 2 dawkach podzielonych - aż do ustąpienia bólu. W niektórych przypadkach, możliwe jest kontynuowanie leczenia z zastosowaniem mniejszej dawki podtrzymującej, wynoszącej 1 tabletkę karbamazepiny 200 mg o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada 400 mg karbamazepiny) dwa razy na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 1200 mg na dobę. Po ustąpieniu bólu należy próbować stopniowo odstawić leczenie, do wystąpienia kolejnego napadu.

Pacjenci w podeszłym wieku i pacjenci wrażliwi

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów wrażliwych dawka początkowa to 1 tabletkę o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada 200 mg karbamazepiny) przyjmowana rano lub wieczorem.

Profilaktyka psychoz maniakalno-depresyjnych u pacjentów niereagujących na leczenie litem:

Dawka początkowa, która zwykle jest wystarczająca również jako dawka podtrzymująca, to 1 lub 2 tabletki 200 mg karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada od 200 do 400 mg karbamazepiny) na dobę. W razie potrzeby dawkę można zwiększyć do 2 tabletek 200 mg karbamazepiny o przedłużonym uwalnianiu (co odpowiada 800 mg karbamazepiny) dwa razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku oraz pacjenci z ciężkimi chorobami układu krążenia, wątroby i nerek

U pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia, wątroby i nerek oraz u osób w podeszłym wieku wskazane jest stosowanie mniejszej dawki.

Sposób podawania

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy połykać w całości, nie należy ich żuć ani kruszyć.

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjmować podczas lub po posiłku, popijając odpowiednią ilością płynu (np. 1 szklanka wody).

W niektórych przypadkach szczególnie skuteczne okazało się podzielenie dawki dobowej na 4 do 5 dawek pojedynczych. W tych przypadkach korzystniejsze niż postaci o przedłużonym uwalnianiu są produkty karbamazepiny o natychmiastowym uwalnianiu.

Czas stosowania zależy od danego wskazania i indywidualnej reakcji pacjenta. W żadnym przypadku pacjent nie może przerywać stosowania tego produktu leczniczego z własnej inicjatywy.

Czas stosowania różni się w zależności od uwarunkowań indywidualnych i jest ustalany przez lekarza prowadzącego.

Zasadniczo, terapia przeciwpadaczkowa jest terapią długoterminową.

Decyzję o dostosowaniu czasu trwania leczenia i przerwaniu stosowania karbamazepiny powinien podejmować specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, indywidualnie dla każdego pacjenta. Zmniejszenie dawki i odstawienie produktu leczniczego należy zasadniczo rozważać najwcześniej po dwóch lub trzech latach od ustąpienia napadów.

Odstawienie produktu leczniczego należy przeprowadzić poprzez stopniowe zmniejszanie dawkowania w ciągu jednego roku lub dwóch lat; u dzieci zamiast dostosowania dawki do wieku można utrzymywać ją na tym samym poziomie, zmniejszając dawkę na kilogram masy ciała w miarę przyrostu masy ciała dziecka oraz nie można dopuścić do pogorszenia wyników EEG.

W leczeniu neuralgii przydatne okazało się prowadzenie leczenia przez okres kilku tygodni z zastosowaniem dawki podtrzymującej, która jest wystarczająca do uwolnienia od bólu. Dawkę należy zmniejszać ostrożnie, w celu ustalenia, czy w okresie leczenia doszło do spontanicznej remisji.

W przypadku nawrotu napadów bólu, należy kontynuować podawanie pierwotnej dawki podtrzymującej.

Profilaktyka faz maniakalno-depresyjnych stanowi leczenie długotrwałe.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karbamazepinę lub leki o podobnej strukturze (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Blok przedsionkowo-komorowy;
- Uszkodzenie szpiku kostnego, zahamowanie czynności szpiku kostnego szpiku kostnego w wywiadzie;
- Porfiria wątrobowa, w tym również w wywiadzie (np. porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna);
- Jednoczesne leczenie inhibitorem monoaminooksydazy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Karbamazepinę można stosować wyłącznie pod nadzorem lekarza oraz po przeprowadzeniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka, jak również z zastosowaniem odpowiedniego ścisłego monitorowania w następujących przypadkach:

- Przebyte lub istniejące choroby hematologiczne, reakcje hematologiczne na inne leki w wywiadzie;
- Zaburzenia metabolizmu sodu;
- Zaburzenia czynności serca, wątroby lub nerek, w tym w wywiadzie (patrz punkty 4.2 i 4.8);
- Pacjenci, którzy wcześniej przerywali leczenie karbamazepiną;
- Pacjenci z dystrofią miotoniczną, ponieważ w tej grupie pacjentów często występują zaburzenia przewodzenia w sercu.

Zdarzenia hematologiczne

Stosowanie karbamazepiny wiązało się z występowaniem agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej; jednak, ze względu na bardzo małą częstość występowania tych stanów, trudno jest

oszacować ryzyko. W populacji osób nieleczonych prawdopodobieństwo wystąpienia agranulocytozy wynosi 4,7 przypadków na milion rocznie, a w przypadku niedokrwistości aplastycznej 2,0 przypadki na milion rocznie.

Tymczasowe lub trwale zmniejszenie liczby płytek krwi lub liczby białych krwinek podczas stosowania karbamazepiny występuje niezbyt często lub często. W większości przypadków stany te mają charakter przejściowy i nie stanowią czynnika prognostycznego wystąpienia agranulocytozy lub niedokrwistości aplastycznej. Należy jednak skontrolować morfologię krwi (w tym liczbę płytek krwi i retikulocytów oraz stężenie żelaza w surowicy) przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną, a następnie w pierwszym miesiącu leczenia w odstępach tygodniowych, a w późniejszym czasie w odstępach miesięcznych. Po 6 miesiącach leczenia w niektórych przypadkach wystarczające jest wykonywanie kontroli od 2 do 4 razy w roku.

Należy ostrzec pacjentów o wczesnych objawach wskazujących na możliwość występowania zaburzeń hematologicznych, a także o objawach reakcji skórnych i odczynów wątrobowych. Jeśli podczas leczenia karbamazepiną wystąpią takie reakcje, jak gorączka, ból gardła, alergiczne reakcje skórne, na przykład, wysypka z obrzękiem węzłów chłonnych i (lub) objawy grypopodobne, owrzodzenie jamy ustnej, łatwe pojawianie się siniaków, wybroczyny lub plamica, pacjent powinien natychmiast porozumieć się z lekarzem oraz wykonać badanie morfologii krwi. Konieczne może być przerwanie leczenia karbamazepiną, jeśli wystąpią pewne nieprawidłowości w morfologii krwi (zwłaszcza leukopenia i małopłytkowość); dzieje się tak zawsze wtedy, gdy jednocześnie występują objawy, takie jak objawy alergiczne, gorączka, ból gardła lub krwawienie skórne. Poniższe listy zawierają pewne wskazówki: kontrole krótkoterminowe (co 1 tydzień) wymagane w przypadku:

- gorączki, zakażenia;
- wysypki skórnej;
- ogólnego uczucia osłabienia;
- bólu gardła, owrzodzenia jamy ustnej;
- szybkiego powstawania siniaków;
- zwiększenia aktywności aminotransferaz;
- zmniejszenia liczby leukocytów poniżej $3000/\text{mm}^3$ lub granulocytów poniżej $1500/\text{mm}^3$;
- zmniejszenia liczby płytek krwi poniżej $125\ 000/\text{mm}^3$;
- zmniejszenia liczby retikulocytów poniżej $0,3\% = 20\ 000/\text{mm}^3$;
- zwiększenia stężenia żelaza w surowicy o ponad 150 mikrogramów%.

Przerwanie leczenia karbamazepiną jest wymagane w przypadku:

- krwawienia wybroczynowego lub plamiczego;
- zmniejszenia liczby erytrocytów poniżej 4 milionów/ mm^3 ;
- zmniejszenia stężenia hematokrytu poniżej 32%;
- zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 11 g%;
- zmniejszenia liczby leukocytów poniżej $2000/\text{mm}^3$ lub granulocytów poniżej $1000/\text{mm}^3$ lub płytek krwi poniżej $80\ 000/\text{mm}^3$;
- objawowych zaburzeń krwi.

Ciężkie reakcje skórne

W związku ze stosowaniem karbamazepiny zgłaszano przypadki zagrażających życiu reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne oddzielanie się naskórka). Pacjentów należy poinformować o objawach przedmiotowych i podmiotowych tych ciężkich działań niepożądanych oraz ściśle monitorować pod kątem wystąpienia reakcji skórnych. Ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN) jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. W razie wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych SJS lub TEN (np. postępująca wysypka, często z pęcherzami lub towarzyszącymi zmianami na błonach śluzowych), leczenie karbamazepiną należy przerwać. Przebieg SJS i TEN w dużej mierze jest determinowany wczesnym rozpoznaniem i natychmiastowym odstawieniem wszystkich podejrzewanych produktów leczniczych, co oznacza, że wczesne odstawienie poprawia rokowanie. W przypadku wystąpienia SJS

lub TEN związanych ze stosowaniem karbamazepiny, pacjent nie może być ponownie leczony karbamazepiną.

Szacuje się, że ciężkie i niekiedy prowadzące do zgonu reakcje skórne, w tym toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) i zespół Stevensa-Johnsona (SJS) występują u 1 do 6 na 10 000 nowych pacjentów w krajach zamieszkałych głównie przez ludność rasy kaukaskiej. Jednak, w niektórych krajach azjatyckich ryzyko to szacuje się na około 10 razy większe. Istnieje coraz więcej dowodów na rolę różnych alleli HLA w predysponowaniu pacjentów do występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.2).

Allel HLA-A*3101 - osoby pochodzenia europejskiego i Japończyków

Istnieją dane wskazujące, że obecność allelu HLA-A*3101 jest związana ze zwiększonym ryzykiem występowania skórnych działań niepożądanych, wywołanych stosowaniem karbamazepiny, u osób pochodzenia europejskiego i Japończyków, np. zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS) lub mniej ciężka ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. *Acute Generalised Exanthematous Pustulosis*, AGEP) oraz polekowa wysypka plamisto-grudkowa (patrz punkt 4.8). Częstość występowania allelu HLA-A*3101 różni się znacznie między poszczególnymi populacjami. Częstość występowania allelu HLA-A*3101 w populacji europejskiej wynosi od 2% do 5%, a u Japończyków około 10%.

Obecność allelu HLA-A*3101 może zwiększać ryzyko wystąpienia wywołanych przez karbamazepinę reakcji skórnych wywołanych karbamazepiną (w większości przypadków o łagodnym nasileniu) z 5,0% w populacji ogólnej do 26,0% u pacjentów rasy kaukaskiej, podczas gdy brak tego allelu może zmniejszyć ryzyko z 5,0% do 3,8%. Nie ma wystarczających danych, które mogłyby stanowić podstawę zalecenia badania na obecność allelu HLA-A*3101 przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną. Jeśli wiadomo, że pacjenci pochodzenia europejskiego lub Japończycy są nosicielami allelu HLA-A*3101, można rozważyć zastosowanie karbamazepiny, jeśli oczekiwane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko.

Allel HLA-B*1502 u Chińczyków Han, Tajlandczyków i innych populacji azjatyckich

Grupy populacji

Wykazano, że u osób pochodzenia chińskiego z grupy etnicznej Han i tajskiego obecność allelu HLA B*1502 jest silnie związana z ryzykiem wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, czyli zespołu Stevensa-Johnsona. Częstość występowania nosicielstwa allelu HLA-B*1502 wśród osób pochodzenia chińskiego z grupy etnicznej Han i tajskiego wynosi około 10%. Pacjenci ci, przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną, powinni zostać przebadani, jeżeli to możliwe, pod kątem nosicielstwa tego allelu (patrz punkt 4.2). Jeśli wynik testu będzie dodatni, nie należy rozpoczynać leczenia karbamazepiną, chyba że nie ma innych możliwości terapii. U pacjentów z ujemnym wynikiem testu na obecność allelu HLA-B*1502, ryzyko wystąpienia SJS jest małe, jednak w bardzo rzadkich przypadkach reakcja ta może wystąpić.

Niektóre dane sugerują zwiększone ryzyko występowania ciężkich przypadków toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) i (lub) zespołu Stevensa-Johnsona (SJS) związanych ze stosowaniem karbamazepiny u pacjentów z innych populacji azjatyckich. Ze względu na powszechne występowanie u nich tego allelu w innych populacjach azjatyckich (np. powyżej 15% na Filipinach i w Malezji), można rozważyć przeprowadzenie testów genetycznych na obecność allelu HLA-B*1502 u pacjentów z zagrożonych populacji.

Częstość występowania allelu HLA-B*1502 jest nieistotna u osób pochodzenia europejskiego, afrykańskiego i latynoamerykańskiego oraz Japończyków i Koreańczyków (<1%).

Identyfikacja osób z allelem HLA-B*1502, a zatem niekwalifikujących się do leczenia karbamazepiną, spowodowała zmniejszenie częstości występowania SJS i (lub) TEN wywołanych przez karbamazepinę.

Ograniczenie badań genetycznych

Badania genetyczne w żadnym przypadku nie zastępują starannej opieki medycznej. U wielu leczonych karbamazepiną pacjentów pochodzenia azjatyckiego, u których stwierdzono obecność HLA-B*1502, nie dochodzi do rozwoju SJS i (lub) TEN, a u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku obecności allelu HLA- B*1502 nadal może dojść do rozwoju tych zdarzeń niepożądanych. Podobnie, u wielu pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku allelu HLA-A*3101 nie dochodzi do rozwoju SJS, TEN, DRESS, AGEP ani wysypki plamisto-grudkowej pomimo leczenia karbamazepiną, a u pacjentów z dowolnej grupy etnicznej, którzy uzyskali ujemny wynik badania na obecność allelu HLA-A*3101 może dojść do wystąpienia tych ciężkich reakcji skórnych. Nie poddano ocenie roli ewentualnych innych czynników w rozwoju i chorobowości tych ciężkich reakcji skórnych, takich jak dawkowanie leków przeciwpadaczkowych (LPP), przestrzeganie zaleceń lekarskich, jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych oraz poziom monitorowania dermatologicznego.

Inne reakcje skórne

Mogą również wystąpić łagodne reakcje skórne, np. pojedyncze wykwity plamkowe lub plamisto-grudkowe, które są w większości przypadków przemijające i nie stanowią zagrożenia. Zwykle ustępują one w ciągu kilku dni lub tygodni, podczas kontynuowania leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Jednak, z uwagi na możliwe trudności w rozróżnieniu wczesnych objawów ciężkich reakcji skórnych od łagodnych reakcji przejściowych, pacjenta należy uważnie obserwować oraz rozważyć natychmiastowe przerwanie leczenia, jeśli w trakcie dalszego stosowania reakcje skórne nasilą się.

Zaobserwowano, że obecność allelu HLA-A*3101 jest związana z występowaniem łagodniejszych działań niepożądanych dotyczących skóry, wywołanych karbamazepiną oraz może stanowić czynnik rokowniczy ryzyka wystąpienia działań niepożądanych karbamazepiny, takich jak zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe lub łagodna wysypka (plamisto-grudkowa). Obecność allelu HLA-B*1502 nie stanowi czynnika rokowniczego wystąpienia wymienionych powyżej reakcji skórnych.

Reakcje nadwrażliwości

Karbamazepina może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę polekową z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS), opóźnioną reakcją nadwrażliwości wielonarządowej, przebiegającą z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń krwionośnych, powiększeniem węzłów chłonnych, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby i zespołem zanikających dróg żółciowych (zniszczenie i zanikanie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), które mogą występować w różnych połączeniach. Może również dojść do zajęcia innych narządów (np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy) (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Zaobserwowano, że allel HLA-A*3101 jest związany z występowaniem zespołu nadwrażliwości, w tym wysypki plamisto-grudkowej.

Pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, należy poinformować, że u około 25-30% z nich mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na okskarbazepinę.

Może wystąpić reakcja krzyżowa pomiędzy karbamazepiną a aromatycznymi lekami przeciwpadaczkowymi (np. fenytoiną, prymidonem i fenobarbitalem).

Jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać stosowanie karbamazepiny.

Napady drgawkowe

Ponieważ karbamazepina może powodować lub nasilać istniejące wcześniej napady nieświadomości, nie należy jej stosować u pacjentów z napadami nieświadomości lub mieszanymi postaciami padaczki, obejmującymi te napady. W tych wszystkich stanach karbamazepina może prowadzić do zaostrzenia napadów padaczkowych.

Jeśli napady nasilą się, należy przerwać stosowanie karbamazepiny.

Czynność wątroby

Przed leczeniem karbamazepiną i w jego trakcie należy sprawdzić parametry czynności wątroby; zaleca się przeprowadzenie oceny przed rozpoczęciem leczenia, następnie, w pierwszym miesiącu leczenia, w odstępach tygodniowych, a następnie w odstępach miesięcznych. Dotyczy to szczególnie pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie lub pacjentów w podeszłym wieku. Po 6 miesiącach leczenia w niektórych przypadkach wystarczające jest wykonywanie kontroli 2 do 4 razy w roku.

Pacjentów należy poinstruować, aby w przypadku wystąpienia objawów zapalenia wątroby, takich jak zmęczenie, utrata apetytu, nudności, zażółcenie skóry, powiększenie wątroby, natychmiast zwrócili się o pomoc lekarską. W razie nasilenia się zaburzeń czynności wątroby lub wystąpienia czynnej choroby wątroby należy natychmiast przerwać stosowanie karbamazepiny.

Czynność nerek

Zaleca się wykonanie badania ogólnego moczu i oznaczenie stężenia azotu mocznikowego przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną oraz regularnie w trakcie leczenia.

Hiponatremia

Wiadomo, że podczas stosowania karbamazepiny występuje hiponatremia. U pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek, związaną z małym stężeniem sodu w surowicy krwi lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie produkty lecznicze zmniejszające stężenie sodu (np. leki moczopędne, produkty lecznicze powodujące nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego – ang. *Antidiuretic Hormone*, ADH) należy oznaczyć stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia. Następnie, stężenie sodu w surowicy należy sprawdzić po około dwóch tygodniach, a potem co miesiąc przez pierwsze trzy miesiące leczenia lub w zależności od wskazań klinicznych. Wymienione powyżej czynniki ryzyka występują szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Jeśli stwierdzono hiponatremię, ważnym środkiem zaradczym jest ograniczenie podaży płynów, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Niedoczynność tarczycy

Karbamazepina może powodować zmniejszenie stężenia hormonów tarczycy w surowicy krwi poprzez indukcję enzymów, co powoduje konieczność zwiększenia dawki hormonalnej terapii zastępczej u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Dlatego, zaleca się monitorowanie czynności tarczycy w celu dostosowania dawki stosowanej w terapii zastępczej hormonami tarczycy.

Działania antycholinergiczne

Karbamazepina wykazuje słabe działanie przeciwocholinergiczne. Z tego względu, pacjentów z jaskrą i zatrzymaniem moczu należy ściśle monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

Reakcje psychiatryczne

Zawsze wziąć pod uwagę możliwość uczynnienia utajonej psychozy oraz, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, wystąpienia stanów splątania lub pobudzenia.

Myśli samobójcze i zachowania samobójcze

U pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach zgłaszano myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których oceniano leki przeciwpadaczkowe, wykazała również

niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm wywoływania tego działania niepożądanego nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości występowania zwiększonego ryzyka podczas przyjmowania karbamazepiny.

Dlatego, pacjentów należy obserwować pod kątem występowania myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć wdrożenie odpowiedniego leczenia. Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić, aby zwrócili się o pomoc lekarską w razie wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych.

Kobiety w wieku rozrodczym

Podawanie karbamazepiny kobietom w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych i innych niekorzystnych oddziaływań wpływających na rozwój płodu (patrz punkt 4.6).

Nie należy stosować karbamazepiny u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uzna się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko.

Kobieta w wieku rozrodczym musi być w pełni poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu, wynikającym z przyjmowania karbamazepiny w okresie ciąży.

U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Ze względu na indukcję enzymatyczną, karbamazepina może znosić działanie hormonalnych produktów antykoncepcyjnych; dlatego kobietom w wieku rozrodczym należy udzielić porady dotyczącej stosowania innych skutecznych metod antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.5 i 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności skonsultowania się z lekarzem w przypadku planowania ciąży, w celu omówienia zmiany leczenia na alternatywne przed poczęciem i przed przerwaniem stosowania antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Kobietom w wieku rozrodczym, przyjmującym karbamazepinę, należy doradzić, aby natychmiast skontaktowały się z lekarzem w przypadku zajścia w ciążę lub podejrzenia, że mogą być w ciąży.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne

Pacjentki leczone karbamazepiną i stosujące jednocześnie hormonalne produkty antykoncepcyjne („w pigułkach”) zgłaszały występowanie krwawień międzymiesiączkowych. Skuteczność antykoncepcji hormonalnej zawierającej pochodne estrogenu i (lub) progesteronu może być zmniejszona lub nawet zniesiona, z powodu wywoływanej przez karbamazepinę indukcji enzymatycznej. Dlatego, kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać alternatywne, niehormonalne metody antykoncepcyjne (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia czynności seksualnych

Odnotowano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności seksualnych, takich jak impotencja lub zmniejszenie libido (patrz punkt 4.6).

Monitorowanie stężenia w osoczu

Chociaż związek między dawką karbamazepiny a jej stężeniem w osoczu z jednej strony, oraz między stężeniem w osoczu a skutecznością kliniczną lub tolerancją z drugiej strony, jest bardzo wątpliwy, to monitorowanie stężenia produktu leczniczego w osoczu może być pomocne w następujących przypadkach: znacznego zwiększenia częstości napadów, konieczności sprawdzenia, czy pacjent przestrzega zaleceń lekarskich, w czasie ciąży, w przypadku leczenia dzieci i młodzieży, w razie podejrzenia zaburzeń wchłaniania, w razie podejrzenia działania toksycznego w przypadku

jednoczesnego stosowania kilku leków (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji).

Karbamazepina jest silnym induktorem enzymów metabolizujących leki i transporterów i dlatego może zmniejszać stężenie w osoczu i działanie kliniczne jednocześnie podawanych substancji. Zaleca się monitorowanie działania lub stężenia w osoczu jednocześnie stosowanych substancji podczas pierwszych tygodni leczenia karbamazepiną, a także w czasie odstawiania karbamazepiny (patrz punkt 4.5).

Podawanie z litem

Jeśli, w wyjątkowych przypadkach, karbamazepina ma być podawana razem z litem w profilaktyce faz maniakalno-depresyjnych, gdy sam lit jest niewystarczająco skuteczny, w celu uniknięcia niepożądanych interakcji (patrz punkt 4.5) należy upewnić się, że nie jest przekroczone określone stężenie karbamazepiny w osoczu (8 mikrogramów/ml), utrzymywać stężenie litu w wąskim zakresie terapeutycznym (od 0,3 do 0,8 mval/l) oraz unikać stosowania leków przeciwpyschotycznych przez przynajmniej 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną lub przyjmowania ich w tym samym czasie.

Uczulenie na światło

Ze względu na możliwość wystąpienia uczulenia na światło, podczas leczenia karbamazepiną pacjenci powinni chronić się przed ekspozycją na silne światło słoneczne.

Zmniejszenie dawki i skutki odstawienia

Nagłe odstawienie karbamazepiny może prowadzić do wystąpienia napadu drgawkowego. Dlatego, karbamazepinę należy odstawiać stopniowo przez okres 6 miesięcy. Jeśli u pacjentów z padaczką, leczonych karbamazepiną, konieczna jest zmiana leczenia, zmiana na inny produkt leczniczy nie może zostać dokonana nagle, ale musi być stopniowa. Jeśli u pacjentów z padaczką konieczna jest nagła zmiana leczenia z karbamazepiny na inny lek przeciwpadaczkowy, należy to zrobić pod osłoną odpowiednich leków.

Kontrole laboratoryjne

Ze względu na wymienione powyżej, możliwe działania niepożądane i reakcje nadwrażliwości należy regularnie kontrolować morfologię krwi, czynność nerek i wątroby oraz stężenie karbamazepiny w osoczu, a w przypadku terapii skojarzonej, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia, również stężenia innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu. W razie konieczności, należy zmniejszyć ich dawki dobowe.

Upadki

Leczenie karbamazepiną może wiązać się z występowaniem ataksji, zawrotów głowy, senności, niedociśnienia, stanu splątania i sedacji (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane). Może to prowadzić do upadków skutkujących złamaniami lub innymi urazami. Należy rozważyć ocenę całkowitego ryzyka upadków u pacjentów z chorobami lub schorzeniami albo przyjmujących leki, które mogą nasilać takie działania. Ocenę taką należy powtarzać u pacjentów długotrwale leczonych karbamazepiną

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaleca się stosowania karbamazepiny w skojarzeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAOI). Dlatego, leczenie inhibitorami MAO należy przerwać co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną.

Wpływ karbamazepiny na stężenie innych produktów leczniczych w osoczu:

Karbamazepina indukuje układ cytochromu P450 (głównie izoenzym CYP3A4) i inne układy enzymatyczne I i II fazy w wątrobie i dlatego może powodować zmniejszenie stężenia w osoczu substancji, które są metabolizowane głównie przez CYP3A4, co w pewnych okolicznościach może prowadzić do braku ich skuteczności. W zależności od potrzeb klinicznych konieczne może być dostosowanie dawki.

Dotyczy to na przykład następujących produktów leczniczych:

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: buprenorfina, fentanyl, metadon, paracetamol (długotrwałe stosowanie karbamazepiny i paracetamolu (acetaminofenu) może powodować hepatotoksyczność), fenazon, tramadol.

Leki przeciw pasożytnicze: prazykwantel, albendazol.

Leki przeciwkrzepliwne: warfaryna, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban.

Leki przeciwdepresyjne: bupropion, cytalopram, mianseryna, nefazodon, sertralina, trazodon (jednak wydaje się, że działanie przeciwdepresyjne trazodonu jest nasilone).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: imipramina, amitryptylina, nortryptylina, klomipramina.

Leki przeciw wymiotne: aprepitant.

Inne leki przeciwdrgawkowe: klonazepam, etosuksymid, felbamat, lamotrygina, eslikarbazepina, okskarbazepina, prymidon, tiagabina, topiramat, kwas walproinowy, zonisamid. W celu uniknięcia zatrucia fenytoiną oraz subterapeutycznych stężeń karbamazepiny, przed rozpoczęciem dodatkowego leczenia karbamazepiną zaleca się dostosowanie stężenia fenytoiny w osoczu do 13 mikrogramów/ml.

Leki przeciwgrzybicze: kaspofungina, leki przeciwgrzybicze typu azolowego: np. itraconazol, worykonazol. U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem można zalecić alternatywne leki przeciwdrgawkowe.

Leki przeciw wirusowe: inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV (np. indynawir, rytonawir, sakwinawir).

Leki przeciwłękowe: alprazolam, midazolam, klobazam.

Leki rozszerzające oskrzela lub leki przeciwastmatyczne: teofilina.

Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus, syrolimus, ewerolimus.

Leki sercowo-naczyniowe: antagoniści wapnia (z grupy dihydropirydyn, np. felodypina), digoksyna, symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna, ceriowastatyna, iwabradyna.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne (należy rozważyć alternatywne metody antykoncepcji).

Kortykosteroidy: np. prednizolon, deksametazon.

Typowe leki przeciwpyschotyczne: haloperydol i bromperydol.

Atypowe leki przeciwpyschotyczne: kłozapina, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprzydon, aripiprazol, paliperydon.

Hormony tarczycy: lewotyroksyna.

Tetracykliny: np. doksycyklina.

Leki cytostaticzne: imatynib, cyklofosfamid, lapatynib, temsyrolimus.

Inne: chinidyna, estrogeny, metylofenidat, pochodne progesteronu, propranolol, flunaryzyna, ryfabutyna.

Leki stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji: tadalafil.

Podczas przyjmowania „tabletek”, oprócz zmniejszenia skuteczności hormonalnych produktów antykoncepcyjnych, może wystąpić nagłe krwawienie między miesiączkami. Dlatego, należy zalecać stosowanie innych, niehormonalnych metod antykoncepcji.

Karbamazepina może zarówno zwiększać, jak i zmniejszać stężenie fenytoiny w osoczu, co w wyjątkowych przypadkach może prowadzić do stanów splątania, a nawet śpiączki.

Karbamazepina może zmniejszać stężenie bupropionu w osoczu i zwiększać stężenie metabolitu hydroksybupropionu, obniżając w ten sposób skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania bupropionu.

Karbamazepina może zmniejszać stężenie trazodonu w osoczu, ale wydaje się, że nasila przeciwdepresyjne działanie trazodonu.

Karbamazepina może przyspieszać metabolizm zotepiny.

Zmniejszone stężenie karbamazepiny w osoczu

Karbamazepina jest metabolizowana przez układ cytochromu P450 (głównie przez izoenzym CYP3A4). Induktory CYP3A4 mogą zatem zwiększać metabolizm karbamazepiny i tym samym prawdopodobnie prowadzić do zmniejszenia stężenia karbamazepiny w osoczu i zmniejszenia działania terapeutycznego. Odwrotnie, po odstawieniu induktora CYP3A4 może dojść do zmniejszenia metabolizmu karbamazepiny i w konsekwencji do zwiększenia jej stężenia w osoczu. Następujące substancje (uszeregowane według klasy substancji) mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu:

Inne leki przeciwdrgawkowe: felbamat, metosuksymid, okskarbazepina, fenobarbital, fensuksymid, fenytoina (w celu uniknięcia zatrucia fenytoiną i subterapeutycznych stężeń karbamazepiny, przed rozpoczęciem dodatkowego leczenia karbamazepiną zaleca się dostosowanie stężenia fenytoiny w osoczu do 13 mikrogramów/ml), fosfenytoina, prymidon, progabid i ewentualnie (tu dane są częściowo sprzeczne) klonazepam, kwas walproinowy, walpromid.

Lek przeciwigruźliczy: ryfampicyna.

Leki rozszerzające oskrzela lub leki przeciwastmatyczne: teofilina, aminofilina.

Leki dermatologiczne: izotretynoina.

Leki cytostatyczne: cisplatyna, doksorubicyna.

Inne: Dziurawiec zwyczajny (*Hypericum perforatum*).

Z drugiej strony, kwas walproinowy i prymidon mogą zwiększać stężenie w osoczu farmakologicznie czynnego metabolitu 10,11-epoksydu karbamazepiny.

Podawanie felbamatu może zmniejszyć stężenie karbamazepiny w osoczu i zwiększyć stężenie 10,11-epoksydu karbamazepiny, jednocześnie zmniejszając stężenie felbamatu.

Ze względu na wzajemne oddziaływanie, zwłaszcza przy jednoczesnym podawaniu kilku leków przeciwpadaczkowych, zaleca się monitorowanie stężenia karbamazepiny w osoczu i w razie potrzeby dostosowanie jej dawki.

Zwiększone stężenie karbamazepiny i (lub) 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu

Karbamazepina jest metabolizowana głównie przez cytochrom P-450 3A4 (CYP3A4) do aktywnego metabolitu, 10,11-epoksydu karbamazepiny. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 może zatem prowadzić do zwiększenia stężenia karbamazepiny w osoczu, powodując możliwe działania niepożądane.

Zwiększone stężenie karbamazepiny w osoczu może prowadzić do wystąpienia objawów wymienionych w punkcie 4.8 (np. zawroty głowy, senność, niepewny chód, podwójne widzenie). Dlatego, w razie wystąpienia tego typu objawów należy monitorować stężenie karbamazepiny w osoczu oraz, w razie potrzeby, zmniejszyć dawkę.

Następujące substancje (uszeregowane według klasy substancji) mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu:

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: dekstropropoksyfen/propoksyfen, ibuprofen.

Androgeny: danazol.

Antybiotyki: antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, troleandomycyna, jozamycyna, klarytromycyna, cyprofloksacyna).

Leki przeciwd depresyjne: fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon, paroksetyna, trazodon, wiloksazyna, być może dezypramina.

Inne leki przeciwdrgawkowe: styrypentol, wigabatryna.

Leki przeciwgrzybicze: azole (np. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, worykonazol). U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem można zalecić alternatywne leki przeciwdrgawkowe.

Leki przeciwhistaminowe: loratadyna, terfenadyna.

Lek przeciwgruźliczy: izoniazyd.

Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV (np. rytonawir).

Inhibitory anhidrazy węglanowej (leki moczopędne): acetazolamid.

Antagoniści wapnia: diltiazem, werapamil.

Leki zmiotczające mięśnie: oksybutynina, dantrolen.

Leki przeciwpsychotyczne: loksapina, olanzapina, kwetiapina.

Inhibitor agregacji płytek krwi: tyklopidyna.

Leki przeciwwrzdowe: omeprazol, ewentualnie cymetydyna.

Inne: sok grejpfrutowy, nikotynamid (w dużych dawkach).

Zwiększone stężenie w osoczu czynnego metabolitu 10,11-epoksydu karbamazepiny:

Stwierdzono, że enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-transdiolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Jednoczesne podawanie ludzkich inhibitorów mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej może zatem prowadzić do zwiększenia stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu.

Zwiększone stężenie 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu może prowadzić do wystąpienia objawów wymienionych w punkcie 4.8 (np. zawroty głowy, senność, chwiejny chód, podwójne widzenie). Dlatego też, jeśli wystąpią takie objawy, należy monitorować stężenie karbamazepiny w osoczu i w razie konieczności dostosować dawkę, gdy jest ona podawana jednocześnie z następującymi substancjami:

Loksapina, kwetiapina, prymidon, progabid, kwas walproinowy, walnoktamid, walpromid i brywaracetam.

Inne interakcje wymagające szczególnej uwagi:

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny i lewetyracetamu może nasilać toksyczność karbamazepiny.

Karbamazepina może zwiększać toksyczne działanie izoniazydu na wątrobę.

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny i litu lub metoklopramidu oraz leków przeciwpsychotycznych (haloperidol, tiorydazyna) może sprzyjać występowaniu neurologicznych działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę, że u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, karbamazepina może zmniejszać stężenie tych leków w osoczu i tym samym powodować pogorszenie obrazu klinicznego. Może być konieczne dostosowanie dawki odpowiedniego leku przeciwpsychotycznego.

Należy mieć na uwadze, że jednoczesne stosowanie litu i karbamazepiny może prowadzić szczególnie do nasilenia działania neurotoksycznego obu substancji czynnych, nawet jeśli stężenie litu w osoczu mieści się zakresie stężeń terapeutycznych. Dlatego, konieczne jest uważne monitorowanie stężenia obu produktów leczniczych we krwi. Wcześniejsze leczenie lekami przeciwpsychotycznymi powinno mieć miejsce ponad 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną oraz nie powinno odbywać się w tym samym czasie. Należy obserwować następujące objawy neurotoksyczne: niepewny chód, ataksja, oczopląs poziomy, wzmożone odruchy mięśniowe, drganie mięśni (drganie pęczkowe).

Jednoczesne podawanie karbamazepiny i niektórych leków moczopędnych (hydrochlorotiazyd, furosemid) może prowadzić do objawowej hiponatremii.

Karbamazepina może zmniejszać skuteczność niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie, takich jak pankuronium. Prowadzi to do szybszego zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej. Pacjentów leczonych lekami zwiotczającymi mięśnie należy monitorować pod tym kątem oraz w razie potrzeby zwiększyć dawkę tych leków.

Karbamazepina, w sposób podobny jak inne leki psychoaktywne, może zmniejszać tolerancję alkoholu u pacjenta. Z tego względu, pacjenci nie powinni pić alkoholu podczas leczenia. Jednoczesne stosowanie karbamazepiny i bezpośrednio działających doustnych leków przeciwwkrzepowych (rywaroksaban, dabigatran, apiksaban i edoksaban) może prowadzić do

zmniejszenia stężenia w osoczu bezpośrednio działających doustnych leków przeciwzakrzepowych. Dalsze informacje znajdują się w poniższej tabeli:

Bezpośrednio działające doustne leki przeciwzakrzepowe (ang. <i>Direct-acting oral anticoagulants</i>, DOAC)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania DOAC i karbamazepiny
Apiksaban	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) po planowej operacji wszczepienia endoprotezy stawu biodrowego lub kolanowego, w profilaktyce udaru i zatorowości układowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. <i>Non-Valvular Atrial Fibrillation</i> , NVAf) oraz w profilaktyce nawracającej zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ang. <i>Pulmonary Embolism</i> , PE). Należy unikać jednoczesnego stosowania podczas leczenia ZZG i PE.
Rywaroksaban	Należy unikać jednoczesnego stosowania, chyba że pacjent poddawany jest ścisłej obserwacji w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy.
Dabigatran	Należy unikać jednoczesnego stosowania.
Edoksaban	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia, że w przypadku wcześniejszego leczenia neuroleptykami dodatkowe przyjmowanie karbamazepiny zwiększa ryzyko wystąpienia złośliwego zespołu neuroleptycznego lub zespołu Stevensa-Johnsona.

W razie jednoczesnego podawania izotretynoiny (substancja czynna stosowana w leczeniu trądziku) i karbamazepiny, należy monitorować stężenie karbamazepiny w osoczu.

Jednoczesne podawanie karbamazepiny z paracetamolem może powodować zmniejszenie biodostępności paracetamolu.

Wydaje się, że karbamazepina zwiększa eliminację hormonów tarczycy i zwiększa zapotrzebowanie na te hormony u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. W związku z tym, u pacjentów, którzy otrzymują terapię zastępczą, należy oznaczać parametry czynności tarczycy na początku i na końcu leczenia karbamazepiną. Jeśli to konieczne, należy dostosować dawkę produktów hormonów tarczycy. W szczególności, jednoczesne leczenie karbamazepiną i innymi lekami przeciwdrgawkowymi (np. fenobarbitem) może powodować zmiany czynności tarczycy.

Jednoczesne podawanie leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny (np. fluoksetyny) może prowadzić do powstania toksycznego zespołu serotoninowego.

Nie zaleca się stosowania karbamazepiny w połączeniu z nefazodonem (lek przeciwdepresyjny), ponieważ stosowanie karbamazepiny może prowadzić do znacznego zmniejszenia stężenia nefazodonu w osoczu, aż do utraty jego skuteczności. Ponadto, w przypadku jednoczesnego przyjmowania nefazodonu i karbamazepiny, stężenie karbamazepiny w osoczu zwiększa się, a stężenie jej aktywnego metabolitu, 10-11-epoksydu karbamazepiny, zmniejsza się.

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny i leków przeciwaritmicznych, cyklicznych leków przeciwdepresyjnych lub erytromycyny zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń przewodzenia w sercu.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Z powodu interferencji, karbamazepina może spowodować fałszywie dodatnie wyniki oznaczania stężenia perfenazyny w badaniu metodą HPLC.

Karbamazepina i jej metabolit 10,11–epoksyd mogą prowadzić do fałszywie dodatnich wyników oznaczania stężeń trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w badaniu metodą immunofluorescencji w świetle spolaryzowanym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że, po starannym rozważeniu alternatywnych, odpowiednich metod leczenia, uzna się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Kobiety należy w pełni poinformować o ryzyku możliwego uszkodzenia płodu podczas przyjmowania karbamazepiny w okresie ciąży i powinna ona rozumieć znaczenie planowania ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć wykonanie testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Z powodu indukcji enzymatycznej, karbamazepina może powodować nieskuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Z tego powodu, kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o stosowaniu innych, skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką, jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Podczas wyboru metody antykoncepcji należy za każdym razem dokonać oceny indywidualnych okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Ciąża

Ryzyko związane z przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w ujęciu ogólnym

Każdej kobiecie w wieku rozrodczym, stosującej leczenie przeciwpadaczkowe, zwłaszcza jeśli planuje ona ciążę lub jest w ciąży, należy udzielić specjalistycznej porady medycznej, dotyczącej możliwego ryzyka dla płodu spowodowanego zarówno napadami padaczkowymi, jak i lekami przeciwpadaczkowymi.

Należy unikać nagłego przerwania leczenia lekami przeciwpadaczkowymi (LPP), ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

W zależności od stosowanych jednocześnie LPP, gdy tylko jest to możliwe, preferowaną metodą leczenia padaczki w okresie ciąży jest monoterapia, ponieważ leczenie z użyciem wielu LPP może wiązać się z większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych.

Ryzyko związane z karbamazepiną

Karbamazepina przenika przez łożysko u ludzi. Narażenie na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym może zwiększać ryzyko wad wrodzonych i innych niepożądanych oddziaływań na rozwój. U ludzi, narażenie na działanie karbamazepiny w okresie ciąży wiąże się z 2 do 3 razy większą częstością występowania poważnych wad rozwojowych niż w populacji ogólnej, w której częstość ta wynosi 2-3%. U potomstwa kobiet, które stosowały karbamazepinę w okresie ciąży, zgłaszano wady rozwojowe, takie jak wady cewy nerwowej (rozszerzenie kręgosłupa), wady twarzoczaszki, takie jak rozszczep wargi i (lub) podniebienia, wady rozwojowe układu sercowo-naczyniowego, spodziectwo, niedorozwój palców i inne nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu. Zaleca się prowadzenie specjalistycznego nadzoru prenatalnego, dotyczącego tych wad. U dzieci urodzonych przez kobiety chore na padaczkę, które w okresie ciąży stosowały karbamazepinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zgłaszano zaburzenia neurorozwojowe. Wyniki badań dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń

neurorozwojowych u dzieci narażonych na działanie karbamazepiny w okresie ciąży są sprzeczne i nie można wykluczyć ryzyka ich wystąpienia.

Nie należy stosować karbamazepiny w okresie ciąży, chyba że po starannym rozważeniu alternatywnych odpowiednich metod leczenia uzna się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Kobiety należy w pełni poinformować o ryzyku przyjmowaniem karbamazepiny w okresie ciąży oraz powinna ona zrozumieć to ryzyko.

Dowody świadczą o tym, że ryzyko wad rozwojowych po zastosowaniu karbamazepiny może zależeć od dawki. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści nie można wybrać odpowiedniej, alternatywnej metody leczenia i kontynuuje się leczenie karbamazepiną, należy stosować monoterapię oraz podawać najmniejszą skuteczną dawkę karbamazepiny. Zaleca się kontrolowanie stężenia produktu leczniczego w osoczu. Stężenie w osoczu można utrzymywać w dolnej części zakresu terapeutycznego wynoszącego od 4 do 12 mikrogramów na ml, pod warunkiem utrzymania kontroli napadów padaczki.

Według doniesień, niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, zmniejszają stężenie folianów w surowicy krwi. Niedobór ten może przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania wad wrodzonych u potomstwa leczonych kobiet chorych na padaczkę. Przed zajściem w ciążę i w jej trakcie zaleca się podawanie kwasu foliowego. W celu zapobiegania powikłaniom krwotocznym u dziecka, zaleca się również podawanie witaminy K1 matce w ostatnich tygodniach ciąży, a także noworodkom.

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przerwaniem stosowania antykoncepcji zmienić leczenie na odpowiednie, alternatywne metody leczenia. Jeśli kobieta, przyjmująca karbamazepinę, zajdzie w ciążę, należy ją skierować do specjalisty w celu ponownej oceny leczenia karbamazepiną i rozważenia innych możliwości leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym

Karbamazepiny nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że po starannym rozważeniu alternatywnych odpowiednich metod leczenia uzna się, że spodziewane korzyści przewyższają ryzyko. Kobiety należy w pełni poinformować o ryzyku możliwego uszkodzenia płodu podczas przyjmowania karbamazepiny w okresie ciąży i powinna ona rozumieć to ryzyko, a więc znaczenie planowania ciąży. U kobiet w wieku rozrodczym przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy rozważyć wykonanie testu ciążowego.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez dwa tygodnie po jego zakończeniu. Z powodu indukcji enzymatycznej, karbamazepina może powodować nieskuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Z tego powodu, kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o stosowaniu innych, skutecznych metod antykoncepcji. Należy stosować co najmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (taką, jak wkładka wewnątrzmaciczna) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę mechaniczną. Podczas wyboru metody antykoncepcji należy za każdym razem dokonać oceny indywidualnych okoliczności, włączając pacjentkę do dyskusji.

Podczas pierwszych trzech miesięcy ciąży, gdy ryzyko rozwoju wad wrodzonych jest największe, a szczególnie pomiędzy 20. i 40. dniem po zapłodnieniu, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę, ponieważ wady wrodzone powodowane są przez wysokie stężenia produktu leczniczego w osoczu. Zaleca się monitorowanie stężenia produktu leczniczego w osoczu. Stężenie produktu leczniczego powinno mieścić się w dolnym zakresie terapeutycznym (od 3 do 7 mikrogramów/ml). W przypadku dawki karbamazepiny < 400 mg na dobę, częstość występowania wad wrodzonych jest mniejsza niż po zastosowaniu większych dawek. Odnotowano kilka przypadków napadów drgawkowych i (lub) depresji oddechowej, a także wymiotów, biegunki i (lub) zmniejszonego przyjmowania pokarmu u noworodków, których matki stosowały karbamazepinę w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym. Reakcje te mogą wskazywać na wystąpienie u noworodków zespołu odstawienia.

Karmienie piersią

Karbamazepina i jej aktywny metabolit przenikają do mleka kobiet karmiących piersią (stosunek stężenia mleko/osocze wynosi od 0,24 do 0,69). Należy jednak rozważyć korzyści wynikające z karmienia piersią w stosunku do niewielkiego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka. Karbamazepinę można stosować w okresie karmienia piersią, pod warunkiem, że dziecko karmione piersią będzie obserwowane w kierunku występowania możliwych działań niepożądanych (zmniejszenie przyrostu masy ciała, senność, alergiczne reakcje skórne). W razie wystąpienia takich objawów należy zaprzestać karmienia piersią. U noworodków, które były narażone na działanie karbamazepiny w okresie prenatalnym lub podczas karmienia piersią, zgłoszono kilka przypadków cholestatycznego zapalenia wątroby. Z tego względu, dzieci karmione piersią, których matki są leczone karbamazepiną, należy uważnie obserwować pod kątem występowania działań niepożądanych ze strony wątroby i dróg żółciowych.

Płodność

Odnotowano pojedyncze przypadki zaburzeń czynności seksualnych, takich jak impotencja czy zmniejszone libido. Bardzo rzadko zgłaszano zmniejszenie płodności u mężczyzn i (lub) nieprawidłową spermatogenezę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na występowanie działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, senność, zmęczenie, ataksja, podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji i niewyraźne widzenie, na początku leczenia lub w przypadku stosowania większych dawek i (lub) podczas przyjmowania innych leków, które również wpływają na ośrodkowy układ nerwowy, karbamazepina, nawet jeśli stosuje się ją zgodnie z przeznaczeniem, może zmieniać zdolność do reakcji – niezależnie od skutków choroby podstawowej poddawanej leczeniu – do tego stopnia, że, przykładowo, zdolność do aktywnego uczestniczenia w ruchu drogowym lub obsługiwanie maszyn lub pracy bez bezpiecznego oparcia jest ograniczona. Szczególnie dotyczy to stosowania w połączeniu z alkoholem.

4.8 Działania niepożądane

Obserwowane działania niepożądane występowały rzadziej w przypadku podawania samej karbamazepiny (monoterapia) niż w przypadku jednoczesnego podawania innych leków przeciwpadaczkowych (leczenie skojarzone).

Niektóre działania niepożądane, takie jak zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, sedacja, podwójne widzenie); zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) i skórne reakcje alergiczne występują bardzo często lub często, w zależności od dawki, w szczególności na początku leczenia, w przypadku stosowania zbyt dużej dawki początkowej lub u pacjentów w podeszłym wieku.

Działania niepożądane zależne od dawki zazwyczaj ustępują samoistnie w ciągu kilku dni lub po tymczasowym zmniejszeniu dawki. Dlatego, jeśli to możliwe, karbamazepinę należy dawkować stopniowo. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą być objawem względnego przedawkowania lub znacznych wahań stężenia w osoczu; dlatego w takich przypadkach zaleca się oznaczenie stężenia w osoczu.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych karbamazepiny zgłaszanych podczas badań klinicznych oraz pochodzących ze spontanicznych doniesień

Działania niepożądane karbamazepiny odnotowane podczas badań klinicznych wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania, przy czym najczęściej występujące działania niepożądane wymieniono na początku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości

występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednia kategoria częstości w przypadku każdego działania niepożądanego opiera się na następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Nieznana**	Reaktywacja zakażenia ludzkim wirusem opryszczki typu 6.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Leukopenia. Według piśmiennictwa, najczęściej występuje łagodna leukopenia, w około 10% przypadków ma ona charakter przemijający, a w 2% przewlekły. Łagodna leukopenia występuje głównie w ciągu pierwszych czterech miesięcy leczenia.
Często	Małopłytkowość, eozynofilia.
Rzadko	Leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych.
Bardzo rzadko	Agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja erytrocytów, niedokrwistość, niedokrwistość megaloblastyczna, retikulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, powiększenie śledziony.
Nieznana	Depresja szpiku kostnego
Zaburzenia układu odpornościowego	
Niezbyt często	Zaburzenia wynikające z opóźnionej wielonarządowej nadwrażliwości przebiegające z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby i zespołem zanikających dróg żółciowych (destrukcja i zanikanie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), występujące w różnych połączeniach. Zaburzenia czynności mogą dotyczyć również innych narządów (np. wątroby, płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy).
Bardzo rzadko	Ostre, uogólnione reakcje alergiczne, reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, hipogammaglobulinemia.
Nieznana**	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często	Obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszenie osmolarności krwi w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego (ADH), co w rzadkich przypadkach może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi.
Bardzo rzadko	Mlekotok, ginekomastia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko	Niedobór kwasu foliowego, zmniejszony apetyt.
Bardzo rzadko	Porfiria ostra (porfiria ostra przerywana i porfiria mieszana), porfiria nieostra (porfiria skórna późna).
Nieznana**	Hiperamonemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	U pacjentów w podeszłym wieku stany splątania i niepokoju (pobudzenie).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Rzadko</i>	Omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, nastroje depresyjne lub maniakalne, niepokój, agresywne zachowanie.
<i>Bardzo rzadko</i>	Aktywacja utajonych psychoz, zmiany nastroju, takie jak fobia, trudności w myśleniu, zaburzenia napędu.
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często</i>	Ataksja (zaburzenia ataktyczne i mózdkowe), zawroty głowy, senność, sedacja i senność.
<i>Często</i>	Ból głowy, podwójne widzenie.
<i>Niezbyt często</i>	Ruchy mimowolne (np. drżenie, asteryksja, dystonia, tiki), zaburzenia ruchów oczu z oczopląsem.
<i>Rzadkie</i>	Dyskineza, zaburzenia, takie jak dyskineza ustno-twarzowa, choreoatetoz (mimowolne ruchy ust i twarzy, takie jak grymasy, ruchy wykrzywione), zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa bełkotliwa), polineuropatia, zapalenie nerwów obwodowych, neuropatia obwodowa, parestezje i niedowłady.
<i>Bardzo rzadko</i>	Złośliwy zespół neuroleptyczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z miokloniami i eozynofilią obwodową, opaczne odczuwanie smaku.
<i>Nieznana**</i>	Zaburzenia pamięci.
Istnieją dowody na to, że karbamazepina może prowadzić do nasilenia objawów stwardnienia rozsianego. Podobnie jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu napadów padaczkowych, stosowanie karbamazepiny może prowadzić do występowania częstych napadów padaczkowych: w szczególności napady nieświadomości mogą być nasilone lub nowo występujące.	
Zaburzenia oka	
<i>Częste</i>	Zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie).
<i>Bardzo rzadko</i>	Zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek. U dwóch pacjentów zgłoszono toksyczny wpływ na siatkówkę związany z długotrwałym leczeniem karbamazepiną, który ustąpił po przerwaniu leczenia.
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Bardzo rzadko</i>	Zaburzenia słuchu, np. szumy uszne, przeczulica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów.
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt częste</i>	Zaburzenia przewodzenia, blok przedsionkowo-komorowy w pojedynczych przypadkach z omdleniem.
<i>Niezbyt częste lub rzadkie</i>	Bradykardia, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, nasilenie objawów wcześniej istniejącej choroby wieńcowej.
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Rzadkie</i>	Nadciśnienie lub niedociśnienie tętnicze.
<i>Bardzo rzadko</i>	Zapaść krążeniowa, zator (np. zator tętnicy płucnej), zakrzepowe zapalenie żył.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Bardzo rzadko</i>	W literaturze opisano reakcje nadwrażliwości płucnej z gorączką, dusznością i zapaleniem płuc lub zapaleniem pęcherzyków płucnych, pojedyncze przypadki zwłóknienia płuc.
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo częste</i>	Wymioty, nudności.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Częste</i>	Utrata apetytu, suchość w ustach.
<i>Niezbyt częste</i>	Biegunka, zaparcia.
<i>Rzadkie</i>	Ból brzucha.
<i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i gardła (zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, zapalenie dziąseł), zapalenie trzustki.
<i>Nieznana**</i>	Zapalenie jelita grubego.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	
<i>Rzadkie</i>	Różne postaci zapalenia wątroby (cholestatyczne, wątrobowokomórkowe lub mieszane), zespół zanikających dróg żółciowych, żółtaczką, zagrażające życiu ostre zapalenie wątroby, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia, niewydolność wątroby.
<i>Bardzo rzadko</i>	Choroba ziarniniakowa wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo częste</i>	Alergiczne reakcje skórne z gorączką lub bez niej, takie jak pokrzywka (również bardzo ciężka).
<i>Niezbyt częste:</i>	Złuszczające zapalenie skóry, erytrodermia.
<i>Rzadkie</i>	Toczeń rumieniowaty układowy, świąd.
<i>Bardzo rzadko</i>	Bardzo rzadko zgłaszano zespół Stevensa-Johnsona*, zespół Lyella (toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka), nadwrażliwość na światło, rumień wysiękowy wielopostaciowy i guzowaty, zaburzenia pigmentacji, skóry, płamicę, trądzik, zwiększoną potliwość, łysienie, nadmierne owłosienie i zapalenie naczyń, ale związek przyczynowy jest niejasny.
<i>Nieznana**</i>	Ostra uogólniona osutka krostkowa (AGEP)***, rogowacenie liszajowate, spęłzanie płytek paznokciowych.
Coraz więcej dowodów wskazuje na związek między obecnością u pacjenta określonych markerów genetycznych a występowaniem skórnych działań niepożądanych, takich jak: SJS, TEN, DRESS, AGEP oraz wysypka grudkowo-plamista. U pacjentów pochodzenia japońskiego oraz europejskiego zgłaszano, że reakcje te mają związek ze stosowaniem karbamazepiny i obecnością allelu HLA-A*3101. Innym markerem, w przypadku którego wykazano silny związek z wystąpieniem SJS oraz TEN u osób pochodzenia chińskiego z grupy etnicznej Han), tajskiego oraz z innych krajów azjatyckich, jest allel HLA-B*1502 (więcej informacji, patrz punkty 4.2 i 4.4).	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	
<i>Rzadkie</i>	Oslabienie mięśni.
<i>Bardzo rzadko:</i>	Zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy i 25- hydroksy-cholekalcyferolu), które w pojedynczych przypadkach prowadziło do osteomalacji kości i (lub) osteoporozy, bóle stawów, bóle mięśni, skurcze mięśni.
<i>Nieznana**</i>	Złamania.
Zgłaszano zmniejszoną gęstość mineralną kości, osteopenię, osteoporozę i złamania u pacjentów leczonych długotrwale karbamazepiną. Mechanizm, na drodze którego karbamazepina wpływa na metabolizm kostny, jest nieznan	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt częste</i>	Zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi/azotemia).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
<i>Bardzo rzadko</i>	Kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, inne zaburzenia układu moczowego (np. częste oddawanie moczu, bolesne oddawanie moczu, częstomocz, zatrzymanie moczu).
Układ rozrodczy	
<i>Bardzo rzadko</i>	Zaburzenia seksualne, zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, zmniejszona płodność u mężczyzn i (lub) zaburzenia spermatogenezy (zmniejszona ilość nasienia i (lub) ruchliwość plemników).
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo częste</i>	Zmęczenie.
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo częste</i>	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (z powodu indukcji enzymów wątrobowych), zazwyczaj bez znaczenia klinicznego.
<i>Częste</i>	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi.
<i>Niezbyt częste</i>	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
<i>Bardzo rzadko</i>	Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi. Nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (wolna tyroksyna, tyroksyna, trójiodotyronina) i zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi, zwykle bez objawów klinicznych, zwiększenie stężenia wolnego kortyzolu w surowicy, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi.
Istnieją dowody wskazujące na zmniejszenie stężenia witaminy B12 i zwiększenie stężenia homocysteiny w surowicy.	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
<i>Nieznana**</i>	Upadki (związane z ataksją, zawrotami głowy, sennością, niedociśnieniem, stanem splątania, sedacją wywołanymi leczeniem karbamazepiną) (patrz punkt 4.4 „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

* W niektórych krajach azjatyckich działanie zgłaszane również jako rzadkie. Patrz także punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

** Działania niepożądane pochodzące ze spontanicznych doniesień i piśmiennictwa (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Dodatkowe działania niepożądane leku z doniesień spontanicznych (częstość nieznana)

W doświadczeniach po wprowadzeniu karbamazepiny do obrotu, działania niepożądane zidentyfikowano na podstawie spontanicznych doniesień i piśmiennictwa. Ponieważ zgłoszenia były dobrowolne i dotyczyły nieznanej wielkości populacji, nie można oszacować częstości na podstawie dostępnych danych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas każdego zatrucia należy mieć na uwadze możliwość przedawkowania różnych leków, na przykład w próbie samobójczej.

Zatrucie karbamazepiną zwykle występuje po podaniu bardzo dużych dawek (od 4 do 20 g), a stężenie w osoczu zawsze jest większe niż 20 mikrogramów/ml. Po przypadkowym zażyciu lub przyjęciu w celu samobójczym, osiągnięte stężenie w osoczu wynoszące 38 µg/mL, nie prowadziło do zgonu.

W piśmiennictwie opisano przypadki zatrucia (po przyjęciu karbamazepiny w celu popełnienia samobójstwa lub przypadkowym zażyciu), niektóre zakończone zgonem.

Objawy przedawkowania

W przypadku przedawkowania karbamazepiny, mogą nasilić się objawy wymienione w punkcie 4.8. Zazwyczaj, przedawkowanie wpływa na ośrodkowy układ nerwowy, układ krążenia i układ oddechowy.

Ośrodkowy układ nerwowy:

Depresja ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia świadomości (senność, otępienie, śpiączka), zawroty głowy, dezorientacja, niepokój ruchowy, pobudzenie, splątanie, omamy, niewyraźne widzenie, niewyraźna mowa, dyzartria, oczopląs, ataksja, dyskineza, zaburzenia odruchów (najpierw odruchy wygórowane, a następnie osłabione), drgawki toniczno-kloniczne, napady padaczkowe, zaburzenia psychoruchowe, mioklonie, opistotonus, ruchy mimowolne, drżenie, hipotermia, uderzenia gorąca, rozszerzenie źrenic, zaburzenia rytmu w zapisie EEG.

Układ oddechowy:

Depresja oddechowa, obrzęk płuc, sinica, niewydolność oddechowa.

Układ krążenia:

Zwykle niedociśnienie tętnicze (ale możliwe również nadciśnienie), zaburzenia przewodzenia, zmiany w zapisie EKG (zaburzenia rytmu, z wydłużeniem zespołu QRS), tachykardia, omdlenia, blok przedsionkowo-komorowy, zatrzymanie akcji serca, uderzenia gorąca.

Układ pokarmowy:

Nudności, wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszona ruchliwość jelit.

Układ mięśniowo-szkieletowy:

Zgłoszono kilka przypadków rabdomiolizy związanej z toksycznością karbamazepiny.

Układ moczowy:

Zatrzymanie moczu, skąpomocz lub bezmocz, zatrzymanie płynów, zatrucie wodne w wyniku działania podobnego do działania ADH.

Wyniki badań laboratoryjnych:

Hiponatremia, prawdopodobnie kwasica metaboliczna, prawdopodobnie hiperglikemia, zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej, leukocytoza, leukopenia, neutropenia, cukromocz, acetonuria.

Postępowanie terapeutyczne w przypadku przedawkowania

Nie istnieje jeszcze swoiste antidotum na zatrucie karbamazepiną.

Dlatego, leczenie jest objawowe: hospitalizacja, oznaczenie stężenia karbamazepiny w celu potwierdzenia zatrucia karbamazepiną i określenia stopnia przedawkowania.

Jak najszybsze usunięcie czynnika szkodliwego (opróżnienie żołądka, płukanie żołądka) i ograniczenie wchłaniania (podanie np. węgla aktywnego lub leku przeczyszczającego). Opóźnienie usunięcia treści żołądkowej może spowodować opóźnione wchłanianie. Może to prowadzić do nawrotu zatrucia podczas okresu powracania do zdrowia.

Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe w warunkach klinicznych. Należy oznaczyć stężenie produktu leczniczego w osoczu i sprawdzić czynność serca. Może być konieczne staranne wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych.

Zaleca się hemoperfuzję z węglem aktywnym. W przypadku przedawkowania karbamazepiny skutecznym sposobem leczenia jest hemodializa.

Można spodziewać się nawrotu i nasilenia objawów 2. i 3. dnia po przedawkowaniu, w związku z opóźnionym wchłanianiem.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym; Pochodna dibenzazepiny.

Kod ATC: N03AF01.

Zakres działania karbamazepiny jako leku przeciwpadaczkowego obejmuje: napady padaczkowe częściowe (proste i złożone) z uogólnieniem wtórnym i bez; uogólnione drgawki toniczno-kloniczne, a także mieszane postaci tych typów napadów.

Mechanizm działania karbamazepiny, substancji czynnej produktu leczniczego Karbamazepina Tillomed, został wyjaśniony jedynie częściowo. Karbamazepina stabilizuje nadmiernie pobudzone błony neuronów, hamuje powtarzalne wyładowania neuronalne i zmniejsza rozchodzenie się impulsów pobudzających przez synapsy. Uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega głównie na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych w neuronach zdepolaryzowanych poprzez warunkowaną zużyciem oraz napięciem blokadę kanałów sodowych.

Podczas, gdy za działanie przeciwpadaczkowe karbamazepiny wydaje się odpowiadać zmniejszenie uwalniania glutaminianu i stabilizacja błon neuronalnych, to hamowanie szybkości obrotu dopaminy i noradrenaliny może być odpowiedzialne za działanie przeciwmaniakalne karbamazepiny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym karbamazepina jest (w zależności od postaci farmaceutycznej) wchłaniana się stosunkowo powoli i prawie całkowicie.

Okres półtrwania w fazie wchłaniania wynosi średnio 8,5 godziny i wykazuje duże różnice pomiędzy osobami i u tej samej osoby (od około 1,72 do 12 godzin).

Po podaniu pojedynczej dawki (w zależności od postaci farmaceutycznej), maksymalne stężenie w osoczu u dorosłych występuje po 4 do 16 godzinach (bardzo rzadko po 35 godzinach), a u dzieci po około 4 do 6 godzinach. Stężenia w osoczu nie wykazują zależności liniowej od dawki. Po większych dawkach krzywa stężeń ma postać płaskiej krzywej pochyłej.

Po podaniu tabletek o przedłużonym uwalnianiu stężenia w osoczu są mniejsze.

Stan stacjonarny osiąga się po 2 do 8 dniach. Nie ma ścisłego związku pomiędzy dawką karbamazepiny i jej stężeniem w osoczu w stanie stacjonarnym.

Stężenia karbamazepiny i jej metabolitu 10,11-epoksydu karbamazepiny, wykazują tylko niewielkie wahania w stanie stacjonarnym w przypadku dawkowania w odstępach 8- i 12-godzinnych.

Na podstawie danych z piśmiennictwa można stwierdzić, że napady drgawkowe nie występują, jeśli stężenia w osoczu wynoszą 4 do 12 mikrogramów/ml. Stężenia powyżej 20 mikrogramów/ml powodują pogorszenie stanu klinicznego. Zniesienie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego występuje wtedy, kiedy stężenia w surowicy wynoszą 5 do 18 mikrogramów/ml.

Wartości progowe stężenia karbamazepiny w osoczu dla występowania działań niepożądanych to 8-9 mikrogramów/ml.

Spożycie pokarmu nie ma istotnego wpływu na szybkość i stopień wchłaniania, niezależnie od postaci dawkowania karbamazepiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji u ludzi wynosi od 0,8 do 1,9 l/kg m.c.

Karbamazepina wiąże się z białkami w 70% do 80%. Procent niezwiązanej karbamazepiny jest stały, gdy stężenia wynoszą do 50 mikrogramów/ml. Farmakologicznie aktywny metabolit 10,11-epoksyd karbamazepiny jest związany z białkami osocza w 48% do 53% (ok. 0,74 l/kg m.c.).

Można spodziewać się interakcji farmakokinetycznych, patrz punkt 4.5.

Stężenie karbamazepiny w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi 33% stężenia w osoczu.

Stężenie karbamazepiny w ślinie odpowiada stężeniu niezwiązanej substancji macierzystej i wykazuje znaczącą korelację ze stężeniem produktu leczniczego w osoczu (około 20 – 30%). Po pomnożeniu przez 4 jego wartość może być używana do określania stężenia w osoczu podczas monitorowania leczenia.

Karbamazepina przenika przez łożysko i jest wydzielana do mleka matki (stężenie około 58% stężenia w osoczu). Dziecko karmione piersią może mieć zatem stężenie produktu leczniczego we krwi równe jego stężeniu w mleku matki.

Metabolizm

Karbamazepina jest utleniana, deaminowana, hydroksylowana, a następnie estryfikowana kwasem glukuronowym w wątrobie.

Do tej pory, w moczu u ludzi zidentyfikowano 7 metabolitów karbamazepiny. Spośród nich największą część stanowi farmakologicznie nieaktywny metabolit trans-10,11-dihydroksy-10,11-dihydrokarmamazepiny. Metabolit 10,11-epoksydu karbamazepiny występuje w stężeniu około 0,1 – 2%; wykazuje on działanie przeciwdrgawkowe. Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa.

Eliminacja

Po podaniu pojedynczej dawki, okres półtrwania karbamazepiny w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 36 godzin (zakres: 18-65 godzin).

Podczas długotrwałego leczenia, okres półtrwania skraca się o około 50% (10-20 godzin), z powodu indukcji enzymatycznej. Okres półtrwania jest krótszy (średnio 6-10 godzin) podczas terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi niż w przypadku monoterapii (11-13 godzin); jest krótszy u dzieci niż u dorosłych, dłuższy u noworodków niż u niemowląt.

Klirens osoczowy u zdrowych osób wynosi około $19,8 \pm 2,7$ ml/h/kg m.c., u pacjentów stosujących monoterapię około $54,6 \pm 6,7$ ml/h/kg m.c., u pacjentów stosujących terapię skojarzoną około $113,3 \pm 33,4$ ml/h/kg m.c.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg karbamazepiny, 72% jest wydalone z moczem, a 28% z kałem, częściowo w postaci niezmienionej. Około 2-3% dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Ze względu na zwiększoną eliminację karbamazepiny, w celu utrzymania stężenia terapeutycznego u dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek (w mg/kg m.c.) niż u dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub powyżej)

Nic nie wskazuje, że na zmienioną farmakokinetykę karbamazepiny u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodymi dorosłymi.

Pacjenci z niewydolnością wątroby lub nerek

Brak danych dotyczących farmakokinetyki karbamazepiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu pojedynczym i wielokrotnym, tolerancji miejscowej, genotoksyczności oraz potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Jednak, badania na zwierzętach były niewystarczające, aby wykluczyć teratogenne działanie karbamazepiny.

Rakotwórczość

W trwającym 2 lata badaniu na szczurach, dotyczącym działania rakotwórczego karbamazepiny obserwowano zwiększoną częstość występowania guzów wątrobowokomórkowych u samic i łagodnych guzów jądra u samców. Brak jednak dowodów na to, że obserwacje te są istotne w przypadku zastosowania terapeutycznego u ludzi.

Genotoksyczność

Różne standardowe badania mutagenności na bakteriach i ssakach nie wykazały genotoksyczności karbamazepiny.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Skumulowane dane pochodzące z różnych badań na zwierzętach, przeprowadzonych na myszach, szczurach i królikach wykazały, że karbamazepina w dawkach od 10 do 20 razy większych niż dawka zalecana dla ludzi podczas rozwoju narządów, powodowała zwiększoną śmiertelność zarodków i opóźnienie ich rozwoju. U myszy obserwowano uszkodzenia zarodków (głównie komór mózgowych). W badaniach rozrodczości przeprowadzonych na szczurach, karmione piersią

potomstwo wykazywało mniejszy przyrost masy ciała przy podawanej matce dawce wynoszącej 192 mg/kg m.c./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer metakrylanu amonu typ B
Trietylu cytrynian
Talk

Otoczka:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii Aluminium/PVC/PE/PVDC w tekturowym pudełku, zawierającym po 30, 50, 56, 100 lub 200 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstrasse 5/5a
12529 Schönefeld
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr pozwolenia:

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**