

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amizepin PPH, 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki zawiera 200 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki.

Tabletki barwy białej, okrągłe, obustronnie wypukłe, z linią podziału.
Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Padaczka

Produkt wskazany jest w następujących rodzajach napadów drgawkowych:

1. napady częściowe złożone (psychoruchowe, skroniowe);
2. napady uogólnione toniczno-kloniczne (grand mal);
3. napady mieszane (włącznie z wymienionymi powyżej lub inne napady częściowe lub uogólnione).

- Neuralgia nerwu trójdzielnego

Karbamazepina wskazana jest w leczeniu bólu związanego z typową neuralgią nerwu trójdzielnego. Jest również skuteczna w neuralgii nerwu językowo-gardłowego.

Produktu nie należy stosować do zwalczania innych rodzajów bólu.

- Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.

- Alkoholowy zespół abstynencyjny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać mniejszymi dawkami leku i zwiększać je stopniowo w razie potrzeby. Po uzyskaniu odpowiedniego efektu leczniczego, dawkę zmniejszać stopniowo do minimalnej dawki działającej.

W przypadku leczenia padaczki nie należy nagle przerywać leczenia karbamazepiną.

Lek należy przyjmować z niewielką ilością wody przed, podczas lub między posiłkami.

Z powodu interakcji między lekami oraz zróżnicowanej farmakokinetyki środków przeciwpadaczkowych, należy szczególnie ostrożnie dobierać dawki produktu leczniczego Amizepin PPH u pacjentów w podeszłym wieku.

Zwykle zaleca się następujące dawkowanie:

Padaczka

Dorośli i dzieci powyżej 12 lat:

Początkowo 100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę.

Dawkę zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 200 mg na dobę, w 3 lub 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, najczęściej do dawki 800 mg do 1200 mg na dobę.

U dzieci w wieku 12-15 lat dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg, a u pacjentów powyżej 15 lat nie większa niż 1200 mg.

Niektórzy dorośli wymagają zastosowania produktu w dawce 1600 mg, a nawet 2000 mg na dobę. Dawkę dobową przyjmować w 3-4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku 6-12 lat:

Początkowo 100 mg 2 razy na dobę.

Dawkę zwiększać co tydzień o 100 mg na dobę w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego.

Dawka dobową nie powinna być większa niż 1000 mg. Efekt terapeutyczny występuje zwykle po dawce od 400 mg do 800 mg na dobę.

Dawkę dobową przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Dzieci w wieku 4-6 lat:

Początkowo od 10 do 20 mg/kg mc. na dobę w 2 do 3 dawkach podzielonych. Dawkę zwiększać co tydzień, w 3 do 4 dawkach podzielonych, aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego.

Dawka dobową nie powinna być większa niż 35 mg/kg mc.

Dawkę dobową przyjmować w 3 do 4 dawkach podzielonych.

Karbamazepinę można stosować w monoterapii lub równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Podczas skojarzonego leczenia, karbamazepinę wprowadzać stopniowo, utrzymując taką samą lub niższą dawkę innego leku przeciwdrgawkowego z wyjątkiem fenytoiny, której dawkę należy zwiększyć przy równoczesnym stosowaniu karbamazepiny.

Neuralgia nerwu trójdzielnego

Dorośli:

Pierwszego dnia 100 mg dwa razy na dobę.

Dawkę dobową można zwiększać codziennie o 200 mg (po 100 mg co 12 godzin).

Nie należy przekraczać dawki 1200 mg na dobę. U większości pacjentów działanie przeciwbólowe występuje zwykle po dawce 400 mg do 800 mg na dobę. W czasie leczenia, przynajmniej 1 raz w ciągu 3 miesięcy, należy próbować zmniejszyć dawkę leku do najmniejszej dawki działającej, a nawet odstawić lek.

Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu

Dawka początkowa wynosi 400 mg na dobę, którą należy przyjmować w dawkach podzielonych.

Dawkę należy zwiększać stopniowo aż do uzyskania zadowalającego działania leczniczego lub osiągnięcia dawki dobowej 1600 mg (przyjmowanej w dawkach podzielonych).

Zazwyczaj stosuje się 400 mg do 600 mg produktu na dobę - przyjmowane w dawkach podzielonych.

Alkoholowy zespół abstynencyjny

Dawka uzależniona jest od indywidualnych potrzeb pacjenta.

Przeciętne dawkowanie: 200 mg 3 razy na dobę. W ciężkich przypadkach dawka może być zwiększona w okresie pierwszych kilku dni (np. do 400 mg 3 razy na dobę). W początkowym okresie leczenia, gdy dochodzi do nasilenia objawów zespołu abstynencyjnego, karbamazepinę należy podawać w skojarzeniu z lekami uspokajająco-nasennymi (np. klometiazol, chlordiazepoksyd). Po ustąpieniu ostrej fazy, leczenie należy kontynuować produktem leczniczym Amizepin PPH stosowanym w monoterapii.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na karbamazepinę, którąkolwiek substancję pomocniczą lub na trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, takie jak amitryptylina, dezypramina, protryptylina i inne.

Leczenie inhibitorami MAO (zastosowanie karbamazepiny jest możliwe po upływie minimum 14 dni od chwili odstawienia inhibitorów MAO).

Zaburzenia czynności szpiku kostnego w wywiadzie.

Blok przedsionkowo-komorowy.

Zaburzenia syntezy porfiryn (porfiria ostra przerywana).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną należy przeprowadzić dokładny wywiad w kierunku przebytych chorób, jak również badanie fizykalne pacjenta. Przez cały okres leczenia pacjent powinien pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarską. W razie wystąpienia objawów niepożądanych takich jak: gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, siniaczenie, punktikowate i plamiste wybroczyny, należy przerwać leczenie i natychmiast zgłosić się do lekarza. Należy przy tym pamiętać, że nagłe odstawienie leku przeciwdrgawkowego może przyspieszyć wystąpienie napadu lub stanu drgawkowego.

Karbamazepinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, włączając napady nietypowe, ponieważ u tych pacjentów może się zwiększyć częstość występowania drgawek uogólnionych.

Należy dokładnie rozważyć korzyści leczenia w stosunku do potencjalnego ryzyka, szczególnie u pacjentów, u których przerwano leczenie karbamazepiną, a także u których w wywiadzie występowały zaburzenia czynności układu krążenia, wątroby i nerek oraz układu krwiotwórczego, w tym również działania niepożądane po zastosowaniu innych leków; z uwagi na możliwość wystąpienia anemii aplastycznej.

Karbamazepina może powodować łagodne zmiany skórne. Mają one przemijający charakter i zwykle ustępują po kilku dniach lub tygodniach leczenia. W przypadku ich zaostżenia lek należy odstawić.

Należy wziąć pod uwagę możliwość uczynienia utajonej psychozy szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania karbamazepiny.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Badania diagnostyczne

Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania krwi (płytki krwi, retikulocyty, poziom żelaza). Jeśli w trakcie leczenia zmniejszy się liczba leukocytów lub płytek krwi, należy bardzo dokładnie zbadać pacjenta i rozważyć ewentualne odstawienie leku, szczególnie jeśli wystąpią zmiany wskazujące na uszkodzenie szpiku kostnego. Wskazana jest cotygodniowa kontrola stanu pacjenta podczas pierwszych trzech miesięcy leczenia; następnie okresowo (co miesiąc w czasie 2-3 lat leczenia).

Wskazana jest kontrola wskaźników czynnościowych wątroby przed i w czasie leczenia karbamazepiną. Pogorszenie się czynności wątroby jest wskazaniem do odstawienia leku.

Wskazana jest kontrola moczu i azotu mocznikowego we krwi przed i w czasie leczenia, ponieważ po karbamazepinie występowały zaburzenia czynności nerek.

Zaleca się przed i w trakcie leczenia kontrolę narządu wzroku (badanie za pomocą lampy szczelinowej, badanie dna oka, tonometria), ponieważ po karbamazepinie mogą pojawić się zmiany w obrębie tego narządu.

Ponieważ karbamazepina wykazuje słabe działanie antycholinergiczne, należy zachować ostrożność u pacjentów z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym.

Karbamazepina wpływa na wyniki testów określających czynność tarczycy (obniża wartości) oraz może wpływać na wyniki testów ciążowych.

Obserwowano hiponatremię po leczeniu karbamazepiną lub karbamazepiną równocześnie z innymi lekami przeciwdrgawkowymi albo niektórymi lekami moczopędnymi (hydrochlorotiazyd, furosemid).

Pacjentów pochodzenia chińskiego i tajskiego przed rozpoczęciem leczenia należy, jeśli to możliwe, przebadać w kierunku obecności allelu HLA-B*1502. Osoby z takim genotypem obarczone są ryzykiem wystąpienia ciężkiego zespołu Stevensa-Johnsona indukowanego karbamazepiną.

Po przyjęciu karbamazepiny przez niektórych Chińczyków lub Tajów dochodziło u nich do rozwoju ciężkiej reakcji skórnej zwanej zespołem Stevensa-Johnsona. Dodatni wynik testu na obecność wymienionego allelu wskazuje, że nie należy rozpoczynać leczenia karbamazepiną, chyba, że jest to jedyna możliwość leczenia. U pacjentów, u których wynik testu na obecność allelu HLA-B*1502 był ujemny ryzyko zespołu Stevensa-Johnsona jest niewielkie, chociaż w bardzo rzadkich przypadkach może on wystąpić.

Nie jest do końca wiadomo, ze względu na brak dostępnych danych, czy pacjenci pochodzenia południowo- i wschodnio-azjatyckiego są w grupie podwyższonego ryzyka. Nie wykazano natomiast związku między obecnością allelu HLA-B*1502 u pacjentów rasy kaukaskiej a występowaniem zespołu Stevensa-Johnsona.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP 3A4 hamują metabolizm karbamazepiny i mogą podwyższać stężenie karbamazepiny w osoczu. Są to: izoniazyd, werapamil, diltiazem, inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV (np. rytonawir), wiloksazyna, fluoksetyna, fluwoksamina, omeprazol, acetazolamid, cymetydyna, danazol, nefazodon, antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna), loratydyna, olanzapina, kwetiapina, primidon, terfenadyna, niacynamid, amid kwasu nikotynowego (u dorosłych, w wysokich dawkach), trazodon, wigabatrin, dekstropropoksyfen, azole (ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, worikonazol), kwas walproinowy (podwyższa stężenie 10, 11-epoksydu), sok grejfrutowy.

Ze względu na to, że podwyższone stężenie karbamazepiny może powodować działania niepożądane (np. zawroty senność, bezład, podwójne widzenie), należy zmodyfikować dawki karbamazepiny i (lub) monitorować jej stężenie w osoczu.

Induktory CYP 3A4 przyspieszają metabolizm karbamazepiny i obniżają jej stężenie w osoczu.

Są to: cisplatyna, doksorubicyna, felbamat, ryfampicyna (podwyższa również stężenie 10, 11-epoksydu), fenobarbital, fenytoina i fosfenytoina, primidon, teofilina, klonazepam, kwas walproinowy, okskarbazepina, ziele dziurawca.

Odnotowano przypadki, gdzie izotretoina wpływała na biodostępność karbamazepiny (i/lub 10, 11-epoksydu). Meflokina może znosić działanie przeciwpadaczkowe karbamazepiny.

Karbamazepina indukując aktywność wątrobowego CYP, obniża stężenie w surowicy takich leków, jak: lewotyroksyna, klobazam, klonazepam, etosuksymid, primidon, kwas walproinowy, alprazolam, kortykosteroidy (np. hydrokortyzon, prednizolon, deksametazon), cyklosporyna, digoksyna, doksycyklina, pochodne dichydropirydyny (np. felodypina, isradypina), indinawir, sakwinawir, rytonawir, haloperydol, metadon, tramadol, produkty zawierające estrogeny i (lub) progestageny, gestrynon, tybolon, toremifen, teofilina, doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, dikumarol), lamotrygina, tiagabina, topiramata, bupropion, citalopram, trójpierścieniowe przeciwdepresyjne

(imipramina, amitryptylina, klomipramina, nortryptylina), kłozapina, okskarbazepina, olanzapina, kwetiapina, itrakonazol, imatinib i rysperydon.

Może być konieczne zmodyfikowanie dawek tych leków.

Połączenia, które należy rozważyć:

Podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny i paracetamolu, może się zmniejszyć biodostępność paracetamolu.

Jednoczesne stosowanie z izoniazydem, może zwiększać hepatotoksyczne działanie izoniazydu.

Podczas równoczesnego stosowania karbamazepiny i litu zwiększa się ryzyko wystąpienia neurotoksycznych objawów niepożądanych.

Ze względu na strukturalne podobieństwo karbamazepiny do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych nie należy jej stosować z inhibitorami MAO. Zastosowanie karbamazepiny jest możliwe po upływie minimum 14 dni od chwili odstawienia inhibitorów MAO.

Stosowanie karbamazepiny jednocześnie z metoklopramidem lub lekami przeciwpsychotycznymi np. haloperydołem, tiorydazyną, może prowadzić do nasilenia działań niepożądanych ze strony układu nerwowego.

Karbamazepina może wykazywać działanie antagonistyczne w stosunku do niedepolaryzujących leków zwiotczających (np. bromek pankuronium). Należy zwiększyć dawki tych leków i obserwować pacjenta pod kątem szybszego niż oczekiwane zniesienia blokady nerwowo-mięśniowej.

Karbamazepina może zmniejszać tolerancję alkoholu, co jest pomocne w leczeniu alkoholowych zespołów abstynencyjnych.

Spożywanie grejpfrutów oraz picie soku grejpfrutowego może zwiększać ryzyko działań niepożądanych karbamazepiny. Należy unikać picia soku grejpfrutowego i spożywania grejpfrutów podczas leczenia karbamazepiną.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak kontrolowanych badań z zastosowaniem karbamazepiny u kobiet ciężarnych.

Dane epidemiologiczne wskazują na możliwość wystąpienia wrodzonych deformacji płodów, w tym również rozszczepu kręgosłupa.

Karbamazepina może być stosowana u kobiet w ciąży lub u kobiet planujących zajść w ciążę tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.

U kobiet w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie karbamazepiny, jeżeli to możliwe, w monoterapii. Badania retrospektywne wskazują na istnienie mniejszego ryzyka uszkodzenia płodu w przypadku monoterapii produktem przeciwdrgawkowym niż w razie terapii skojarzonej.

Jeśli lek przeciwdrgawkowy stosowany jest w celu zapobiegania dużym napadom drgawkowym, nie należy nagle przerywać leczenia, ponieważ istnieje niebezpieczeństwo wystąpienia stanu drgawkowego z towarzyszącą hipoksją i zagrożeniem życia.

Nie można wykluczyć, że same napady drgawek padaczkowych mogą wywołać uszkodzenie płodu.

Potomstwo matek chorych na epilepsję, niepoddanych leczeniu jest objęte większym ryzykiem rozwoju wad wrodzonych, w tym malfornacji.

Odnotowano, że karbamazepina, jak większość leków przeciwpadaczkowych, zwiększa prawdopodobieństwo wad rozwojowych, choć brak rozstrzygających wyników badań kontrolnych z zastosowaniem karbamazepiny w monoterapii.

W następstwie stosowania karbamazepiny zgłaszano przypadki wad rozwojowych i malfornacji, włączając rozszczep kręgosłupa, oraz innych wad wrodzonych, np.: wad twarzoczaszki, malfornacji sercowo-naczyniowych, spodziectwa oraz zaburzeń wieloukładowych.

Należy poinformować pacjentkę o zwiększonym ryzyku malfornacji w przypadku terapii karbamazepiną oraz zapewnić możliwość wykonania badań przedurodzeniowych.

Odnotowano, że niedobór kwasu foliowego zwykle występujący w okresie ciąży może nasilać się w przypadku stosowania leków przeciwpadaczkowych. Niedobór kwasu foliowego w okresie ciąży może przyczyniać się do wzrostu częstości wad wrodzonych u potomstwa matek przyjmujących leki przeciwpadaczkowe.

Zaleca się przyjmowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie jej trwania.

W celu przeciwdziałania powikłaniom krwotocznym u dziecka, zaleca się profilaktyczne podawanie witaminy K₁ matce w ostatnich tygodniach ciąży i noworodkowi zaraz po urodzeniu.

Odnotowano nieliczne przypadki napadów drgawkowych oraz depresji oddechowej u noworodków w związku z przyjmowaniem przez matkę karbamazepiny w skojarzeniu z innym lekiem przeciwdrgawkowym. W nielicznych przypadkach obserwowano objawy takie jak: wymioty, biegunka i/lub zaburzenia odżywiania wskazujące na wystąpienie u noworodków zespołu odstawiennego w następstwie działania karbamazepiny przyjmowanej przez matkę.

Laktacja

Karbamazepina przenika do mleka kobiet karmiących, a jej stężenie w mleku wynosi nawet 60% stężenia w osoczu.

Z uwagi na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u karmionych niemowląt, nie należy karmić piersią w czasie przyjmowania leku.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Amizepin PPH może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Z uwagi na występowanie po karbamazepinie działań niepożądanych, takich jak: zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia, należy ostrzec pacjenta o niebezpieczeństwie związanym z prowadzeniem pojazdów mechanicznych i obsługą maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W początkowym okresie leczenia karbamazepiną, jeśli zastosowano zbyt dużą dawkę lub u pacjentów w podeszłym wieku, niektóre działania niepożądane mogą występować bardzo często lub często, np.:

- *zaburzenia układu nerwowego*: zawroty głowy, ból głowy, ataksja, senność, zmęczenie, podwójne widzenie;
- *zaburzenia żołądka i jelit*: nudności, wymioty;
- skórne reakcje nadwrażliwości.

Nasilenie działań niepożądanych jest zależne od dawki. Objawy na ogół przemijają po kilku dniach samoistnie lub po krótkim okresie stosowania zmniejszonej dawki. Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą wynikać z przedawkowania karbamazepiny lub znacznych wahań jej stężenia w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia leku w osoczu oraz podawanie dawki dobowej leku w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Częstość występowania działań niepożądanych:

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 $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca

Rzadko: zaburzenia przewodnictwa w sercu

Bardzo rzadko: bradykardia, arytmia, blokada AV z omdleniem, zastoinowa niewydolność krążenia, nasilenie choroby wieńcowej.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: leukopenia
Często: trombocytopenia, eozynofilia
Rzadko: leukocytoza, powiększenie węzłów chłonnych, niedobór kwasu foliowego
Bardzo rzadko: agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, aplazja krwinek czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, ostra przerywana porfiria, retykulocytoza i być może niedokrwistość hemolityczna.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: zawroty głowy, ataksja, senność, zmęczenie
Często: ból głowy
Niezbyt często: nietypowe mimowolne ruchy (np. drżenie, dystonia, tiki), oczopląs
Rzadko: dyskineza ustno-twarzowa, zaburzenia okoruchowe, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), zaburzenia choreoatetotyczne, zapalenie nerwów obwodowych, parestezje, osłabienie mięśni i objawy niedowładu. Odnotowano przypadki złośliwego zespołu neuroleptycznego. Związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny nie został w pełni ustalony.

Zaburzenia oka

Często: podwójne widzenie, zaburzenia akomodacji (np. niewyraźne widzenie)
Bardzo rzadko: zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek, zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Zaburzenia ucha i błędnika

Bardzo rzadko: zaburzenia słuchu np. szum uszny, zwiększenie ostrości słuchu, niedosłuch odbiorczy, zmiana odczuwania wysokości tonów.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np. gorączką, dusznością, zapaleniem płuc lub nietypowym zapaleniem płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty
Często: suchość w jamie ustnej
Niezbyt często: biegunka, zaparcia
Rzadko: bóle brzucha
Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, zapalenie języka, zapalenie dziąseł, zapalenie trzustki.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie i niewydolność nerek, białkomocz, krwimocz, skąpomocz, zwiększone stężenie mocznika/ azotemia, częste oddawanie moczu, zatrzymanie moczu, zaburzenia seksualne, impotencja.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: skórne reakcje nadwrażliwości, pokrzywka
Niezbyt często: złuszczone zapalenie skóry i erytrodermia
Rzadko: zespół toczniopodobny, świąd
Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, uczulenie na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zmiany w pigmentacji skóry, plamica, trądzik, pocenie się, wypadanie włosów. Bardzo rzadko występowało nadmierne owłosienie, ale związek przyczynowy ze stosowaniem karbamazepiny nie został w pełni ustalony.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Bardzo rzadko: bóle stawów, bóle lub skurcze mięśni.

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszenie osmolalności osocza w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego ADH, co niekiedy może prowadzić do zatrucia wodnego z letargiem, wymiotami, bólem głowy, splątaniem, zaburzeniami neurologicznymi

Bardzo rzadko: zwiększenie wydzielania prolaktyny z (lub bez) objawami takimi jak mlekotok, ginekomastia, nieprawidłowe wyniki prób czynnościowych tarczycy; zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (FT₄, T₄, T₃) i zwiększenie stężenia TSH, zwykle bez objawów klinicznych.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko: zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25- OH-cholekalcyferolu w osoczu), prowadzące do rozmiękania kości, zwiększone stężenie cholesterolu, w tym frakcji HDL i triglicerydów.

Zaburzenia naczyniowe

Rzadko: nadciśnienie lub niedociśnienie

Bardzo rzadko: zapaść krążeniowa, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzep z zatorami (np. zator tętnicy płucnej).

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: zaburzenia wynikające z opóźnionej wielonarządowej nadwrażliwości, takie jak: gorączka, wysypka skórna, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, zaburzenia chłoniakopodobne, bóle stawów, leukopenia, eozynofilia, powiększenie wątroby śledziony z nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby. Zaburzenia czynności mogą dotyczyć również innych narządów, np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy.

Bardzo rzadko: aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z drgawkami klonicznymi mięśni i obwodową eozynofilią, anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy. Jeśli wystąpią takie reakcje nadwrażliwości, karbamazepinę należy natychmiast odstawić.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Bardzo często: zwiększona aktywność transpeptydazy-glutamylowej w wyniku indukcji enzymów wątrobowych, zwykle bez znaczenia klinicznego

Często: zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej

Niezbyt często: zwiększona aktywność aminotransferaz

Rzadko: zapalenie wątroby wywołane przez zastój żółci, miąższowe lub typu mieszanego, żółtaczką

Bardzo rzadko: ziarniniakowe zapalenie wątroby, niewydolność wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko: nieprawidłowości spermatogenezy (spadek liczby i/lub ruchliwości plemników).

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: omamy (wizualne lub słuchowe), depresja, brak apetytu, niepokój, zachowania agresywne, pobudzenie, splątanie

Bardzo rzadko: uczynnienie psychozy.

4.9 Przedawkowanie

Objawy zatrucia:

Pierwsze objawy pojawiają się po upływie 1-3 godzin od chwili przyjęcia leku. Na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia nerwowo-mięśniowe. Objawy ze strony układu krążenia są łagodniejsze. Poważniejsze objawy ze strony układu krążenia pojawiają się po bardzo dużych dawkach leku (powyżej 60 g).

Obserwowano następujące objawy zatrucia:

zaburzenia układu nerwowego: depresja ośrodkowego układu nerwowego, dezorientacja, senność, pobudzenie, halucynacje, śpiączka, niewyraźne widzenie, zaburzenia mowy (np. dyzartria lub mowa zamazana), oczopląs, ataksja, dyskineza, początkowo hiperrefleksja, później hiporefleksja, drgawki, zaburzenia psychomotoryczne, drgawki kloniczne mięśni, hipotermia, rozszerzenie źrenic;

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: nieregularny oddech, zatrzymanie oddechu, obrzęk płuc;

zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe: tachykardia, niedociśnienie lub nadciśnienie, wstrząs, zaburzenia przewodnictwa w układzie przewodzącym serca;

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: niepokój ruchowy, drżenia mięśni, ruchy mimowolne (*athetosis*), sztywność karku (*opisthotonus*), bezład ruchowy (*ataxia*);

zaburzenia żołądka i jelit: nudności i wymioty;

zaburzenia nerek i dróg moczowych: bezmocz i skąpomocz, zatrzymanie moczu.

W czasie zatrucia mogą wystąpić następujące zmiany wskaźników laboratoryjnych:

Leukocytoza albo leukopenia, cukromocz, acetonuria. Zmiany w EEG. Hiponatremia, metaboliczna kwasica, możliwa hiperglikemia, wzrost stężenia mięśniowej fosfokinazy kreatyniny.

Przy równoczesnym stosowaniu karbamazepiny z trójpierścieniowymi lekami antydepresyjnymi, barbituranami, hydantoiną oraz alkoholem, mogą się nasilić objawy ostrego zatrucia.

Leczenie zatrucia karbamazepiną:

Nie ma swoistej odtrutki na karbamazepinę.

W razie zatrucia postępowanie powinno być następujące:

1. W celu zmniejszenia wchłaniania leku należy sprowokować wymioty i płukać żołądek. Płukanie żołądka należy wykonać nawet wtedy, jeśli upływie więcej niż 4 godziny od chwili zatrucia, szczególnie u chorych, którzy równocześnie przyjmowali alkohol. Dla zmniejszenia wchłaniania leku - podać węgiel aktywowany i środki przeczyszczające.
Diureza wymuszona, hemodializa i dializa otrzewnowa nie są skuteczne w usuwaniu leku z uwagi na wysoki stopień wiązania karbamazepiny z białkami osocza.
2. W przypadku zatrzymania oddechu zapewnić dopływ świeżego powietrza. Jeśli konieczne, wykonać intubację wewnątrzchawiczą, zastosować sztuczne oddychanie, podać tlen.
3. Przy niedociśnieniu krwi oraz w razie wstrząsu ułożyć chorego w pozycji leżącej z uniesionymi kończynami dolnymi. Zaleca się dożylnie podanie dopaminy lub dobutaminy.
4. W przypadku drgawek zastosować diazepam lub barbiturany. Uwaga! diazepam i barbiturany mogą pogłębić zatrzymanie oddechu (szczególnie u dzieci), hipotensję oraz śpiączkę. Barbituranów nie należy stosować, jeśli chorzy przyjmują równocześnie inhibitory MAO. Przez kilka dni należy kontrolować czynność układu oddechowego, serca (EKG), ciśnienie tętnicze krwi, temperaturę ciała, odruch źreniczny, czynność pęcherza moczowego i nerek.
5. Zaburzenia układu krwiotwórczego - jeśli wystąpią objawy zaburzeń czynności szpiku kostnego należy lek odstawić; wykonać badania krwi, płytek krwi i retikulocytów; wykonać biopsję szpiku kostnego. W przypadku anemii aplastycznej obowiązuje intensywne nadzwanie pacjenta i specjalistyczna terapia.
6. Jeśli wystąpi hiponatremia (zatrucie wodą) należy ograniczyć spożycie płynów i ostrożnie podawać 0,9% NaCl w powolnym wlewie dożylnym. Postępowanie takie może okazać się skuteczne w zapobieganiu wtórnym uszkodzeniom mózgu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Ośrodkowy układ nerwowy, leki przeciwdrgawkowe, pochodne karboksamidu, karbamazepina; kod ATC: N 03 AF 01

Karbamazepina jest produktem przeciwdrgawkowym skutecznym w leczeniu psychomotorycznych i dużych napadów padaczkowych. Wykazuje też działanie przeciwbólowe w neuralgii nerwu trójdzielnego.

Obecnie uważa się, że mechanizm przeciwpadaczkowego działania karbamazepiny polega na hamowaniu zależnych od potencjału kanałów sodowych. Karbamazepina wiąże się z tymi kanałami, utrzymując je w stanie nieczynnym. W związku z tym zmniejsza się pobudliwość komórek i częstotliwość seryjnych wyładowań potencjału czynnościowego w odpowiedzi na powtarzające się pobudzenia. W ognisku padaczkowym zanikają napadowe stany depolaryzacji. Działanie to występuje po dawkach terapeutycznych karbamazepiny. Karbamazepina nie działa na receptor benzodiazepinowy, receptory adenozynowe oraz na receptory adrenergiczne α_2 . Nie działa również na receptory GABAergiczne i receptory dla aminokwasów pobudzających.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Karbamazepina jest wolno i prawie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Średnie maksymalne stężenie niezmienną substancji w osoczu występuje w czasie 12 godzin i wynosi około 4,5 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu pojedynczej dawki doustnej 400 mg. Biodostępność wynosi od 85 do 100%, w zależności od postaci doustnej leku. Niezależnie od przyjętej dawki, pokarm nie wpływa na stopień i szybkość wchłaniania produktu leczniczego.

Dystrybucja

Okolo 70-80% karbamazepiny wiąże się z białkami osocza. Stężenie niezmienną substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym i ślinie (około 20-30% stężenia w surowicy). Stężenie w mleku matki wynosi od 25-60% stężenia występującego w osoczu.

Karbamazepina przenika przez barierę łożyska.

Lek przenika do mleka matki, osiągając w nim stężenie wynoszące od 25 do 60% stężenia w surowicy.

Metabolizm

Najważniejszą drogą przemian karbamazepiny jest reakcja utleniania przez mikrosomalne enzymy wątrobowe do pochodnej 10,11-epoksydu, która ulega całkowitej przemianie do postaci trans-10,11-dihydroksy-10,11-dihydrokarbamazepiny i wydalana się z moczem, głównie w postaci nie związanej. Karbamazepina ulega również aromatycznej hydroksylacji do 2-hydroksykarbamazepiny i 3-hydroksykarbamazepiny, a także przemianie do postaci 9-hydroksy-metyl-10-karbamoiloakridanu.

Metabolit karbamazepiny 10,11-epoksyd działa przeciwbólowo w neuralgii nerwu trójdzielnego.

Eliminacja

Okres półtrwania karbamazepiny po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynosi około 36 godzin, podczas gdy w przypadku dawki wielokrotnej średnio od 16 do 24 godzin (indukcja enzymatyczna układu monoooksygenazy wątrobowej) w zależności od czasu trwania leczenia.

W przypadku jednoczesnego leczenia skojarzonego z użyciem innych leków wywołujących indukcję enzymatyczną (np. fenytoina, fenobarbiton) okres półtrwania karbamazepiny wynosi przeciętnie od 9 do 10 godzin.

Średni okres półtrwania 10, 11-epoksydu karbamazepiny w osoczu wynosi około 6 godzin po podaniu pojedynczej dawki doustnej.

Po doustnym podaniu karbamazepiny w dawce 400 mg, około 72% dawki wydalane jest wraz z moczem, z czego około 2% leku wydalane jest w postaci niezmienną i około 1% w postaci aktywnego metabolitu 10,11-epoksydu. 28% przyjętej dawki wydalane jest wraz z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie kancerogenne karbamazepiny podawanej szczurom w dawkach 25, 75 i 250 mg/kg dziennie przez 2 lata obserwowano z częstością zależną od dawki (u samic guzy wywodzące się z komórek wątroby, a u samców łagodne postacie gruczolaków jąder).

Karbamazepina nie działa mutagennie w testach przeprowadzonych na bakteriach.

Karbamazepina działa teratogennie u szczurów. Po dawce 250 mg/kg wystąpiły zmiany w rozwoju żeber u 2 na 135 płodów. Dawka 650 mg/kg wywoływała inne rodzaje potworności u 4 z 119 płodów (np. rozszczep podniebienia, brak gałek ocznych i zniekształcenie kończyn).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC.

50 tabletek (5 blistrów po 10 tabletek) wraz z ulotką w pudełku tekturowym.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr [16862](#)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[2010-05-24](#)

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

| [2010-05-24](#)