

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tegretol, 20 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny doustnej zawiera 20 mg karbamazepiny (*Carbamazepinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Padaczka:
 - napady częściowe złożone lub proste.
 - napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów.

Tegretol można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym.

Tegretol jest zazwyczaj nieskuteczny w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych (patrz punkt 4.4).

- Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej).
- Alkoholowy zespół abstynencyjny.
- Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowe jak i nietypowe). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Padaczka

Jeśli to możliwe, produkt leczniczy Tegretol należy stosować w monoterapii.

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki dobowej, powoli ją zwiększając aż do uzyskania optymalnego efektu klinicznego.

W celu uzyskania odpowiedniej kontroli napadów, dawka karbamazepiny powinna być dostosowana do potrzeb danego pacjenta. Oznaczanie stężeń w osoczu może pomóc w ustaleniu optymalnej dawki. W leczeniu padaczki, dawka karbamazepiny wymaga zwykle uzyskania całkowitego stężenia karbamazepiny w osoczu około 4 do 12 mikrogramów/ml (17 do 50 mikromoli/litr) (patrz punkt 4.4). Wprowadzania produktu leczniczego Tegretol do stosowanego już schematu leczenia przeciwpadaczkowego należy dokonywać stopniowo, zachowując lub, jeśli to konieczne, modyfikując dawkowanie pozostałych leków przeciwpadaczkowych (patrz punkty 4.5 i 5.2).

1 miarka leku (5 ml) to 100 mg karbamazepiny.

Dorośli

Padaczka - dawkowanie

Początkowa dawka wynosi 100 mg do 200 mg raz lub dwa razy na dobę; dawka powinna być stopniowo zwiększana aż do uzyskania optymalnego działania terapeutycznego - zazwyczaj do 400 mg 2 do 3 razy na dobę. U niektórych pacjentów konieczne może być stosowanie dawki 1600 mg, a nawet 2000 mg na dobę.

Zespół maniakalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniakalno-depresyjnej) - dawkowanie

Zakres dawek: ok. 400 mg do 1600 mg na dobę, zwykle stosuje się dawkę 400 mg do 600 mg na dobę, w 2 do 3 dawkach podzielonych. W leczeniu ostrych stanów maniakalnych dawki należy zwiększać dość szybko, natomiast w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych zaleca się wolniejsze zwiększanie dawki w celu zapewnienia optymalnej tolerancji produktu leczniczego.

Alkoholowy zespół abstynencyjny - dawkowanie

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 Tegretol stosowanym w monoterapii.

Nerwoból nerwu trójdzielnego - dawkowanie

Początkową dawkę 200 mg do 400 mg na dobę należy powoli zwiększać aż do ustąpienia bólu (zazwyczaj 200 mg 3 do 4 razy na dobę). Następnie, dawkę należy stopniowo zmniejszać, aż do osiągnięcia możliwie najmniejszej dawki podtrzymującej. Maksymalna zalecana dawka wynosi 1200 mg na dobę. W przypadku ustąpienia bólu, należy dążyć do stopniowego zaprzestania leczenia, aż do wystąpienia kolejnego ataku.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek/ Zaburzenia czynności wątroby

Brak dostępnych danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych karbamazepiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Dzieci i młodzież

Padaczka- dawkowanie

Dla dzieci w wieku 4 lat i młodszych produkt leczniczy Tegretol jest dostępny w postaci zawiesiny doustnej. Zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg do 60 mg na dobę, zaleca się zwiększenie dawki o 20-60 mg co drugi dzień.

U dzieci w wieku powyżej 4 lat leczenie karbamazepiną można rozpocząć od 100 mg na dobę zwiększając dawkę o 100 mg w odstępach tygodniowych.

Dawka podtrzymująca: 10 mg do 20 mg/kg masy ciała na dobę, w dawkach podzielonych, np.:

do 1. roku życia	100 mg do 200 mg na dobę	(= 5 ml do 10 ml = 1 do 2 miarki zawiesiny doustnej)
1 do 5 lat	200 mg do 400 mg na dobę	(= 10 ml do 20 ml = 2 x 1 do 2 miarki zawiesiny doustnej)
6 do 10 lat	400 mg do 600 mg na dobę	(= 20 ml do 30 ml = 2 do 3 x 2 miarki zawiesiny doustnej)
11 do 15 lat	600 mg do 1000 mg na dobę	(= 30 ml do 50 ml = 3 x 2 do 3 miarki zawiesiny doustnej (plus dodatkowa miarka o objętości 5 ml w przypadku podawania dawki 1000 mg))
>15 lat	800 mg do 1200 mg na dobę (dawka taka sama jak dla dorosłych)	(= 40 ml do 60 ml = 4 x 2 do 3 miarek zawiesiny doustnej)

Maksymalne zalecane dawki

do 6 lat: 35 mg/kg m.c./dobę

6 do 15 lat: 1000 mg/dobę

>15 lat: 1200 mg/dobę

Pacjenci w podeszłym wieku

Nerwoból nerwu trójdzielnego - dawkowanie

Z powodu interakcji między lekami oraz innej farmakokinetyki leków przeciwpadaczkowych, należy szczególnie ostrożnie dobierać dawki produktu leczniczego Tegretol u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zalecana początkowa dawka to 100 mg dwa razy na dobę. Dawkę początkową 100 mg dwa razy na dobę należy codziennie, powoli zwiększać aż do ustąpienia bólu (zazwyczaj 200 mg 3 do 4 razy na dobę). Następnie, dawkę należy stopniowo zmniejszać, aż do osiągnięcia możliwie najmniejszej dawki podtrzymującej. Maksymalna zalecana dawka wynosi 1200 mg na dobę. W przypadku ustąpienia bólu, należy dążyć do stopniowego odstawienia leczenia, aż do wystąpienia kolejnego ataku.

Sposób podawania

Zawiesinę doustną można przyjmować w trakcie albo po posiłku lub między posiłkami. Należy wstrząsnąć zawiesinę przed użyciem.

Określona dawka produktu leczniczego Tegretol podana w postaci zawiesiny doustnej powoduje wystąpienie większych stężeń maksymalnych w surowicy niż ta sama dawka podana w postaci tabletki i dlatego, w celu uniknięcia objawów niepożądanych, zaleca się rozpocząć leczenie od podawania małych dawek, które następnie należy powoli zwiększać.

Zamiana stosowanej postaci leku z tabletek na zawiesinę doustną: należy podawać tę samą ilość produktu leczniczego Tegretol (w mg na dobę), lecz w mniejszych dawkach jednorazowych, zwiększając częstość podawania, np. podawać zawiesinę doustną trzy razy na dobę zamiast tabletek dwa razy na dobę.

Zawsze, gdy to możliwe, przed podjęciem decyzji o rozpoczęciu leczenia, pacjentów pochodzenia chińskiego lub tajskiego należy zbadać na obecność allelu *HLA-B*1502*, który silnie prognozuje ryzyko wystąpienia ciężkiego zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS – *Stevens-Johnson Syndrome*) wywołanego przyjmowaniem karbamazepiny (**Patrz informacje dotyczące badań genetycznych oraz reakcji skórnych w punkcie 4.4**).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na karbamazepinę lub leki o podobnej budowie chemicznej (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne) lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Stosowanie u pacjentów z blokiem przedsionkowo-komorowym.
- Stosowanie u pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego w wywiadzie.
- Stosowanie u pacjentów z porfirią wątrobową w wywiadzie (np. porfiria ostra przerywana, porfiria mieszana, porfiria skórna późna).
- Stosowanie w połączeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Tegretol należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarskim. U pacjentów z chorobą serca, wątroby lub nerek, lub z niepożądanymi reakcjami hematologicznymi na inne leki w wywiadzie, jak też u pacjentów, u których uprzednio przerwano stosowanie produktu leczniczego Tegretol, lek należy przepisywać wyłącznie po dokonaniu krytycznej oceny potencjalnych korzyści i ryzyka oraz stosować pod ścisłym nadzorem lekarskim.

Działanie na układ krwiotwórczy

W czasie stosowania produktu leczniczego Tegretol występowały przypadki agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej. Jednakże z powodu bardzo niewielkiej częstości tych działań niepożądanych, trudno w sposób jednoznaczny ocenić ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Tegretol.

W przypadku agranulocytozy, całkowite ryzyko jej wystąpienia w populacji, nieleczonej produktem leczniczym Tegretol oszacowano na 4,7 osoby na milion w ciągu roku, a w przypadku niedokrwistości aplastycznej - 2 osoby na milion rocznie.

W wyniku stosowania produktu leczniczego Tegretol występuje przemijające lub stałe zmniejszenie liczby płytek krwi lub białych krwinek z częstością wahającą się od niewielkiej (sporadycznie) do dużej (często). Jednakże w większości przypadków działanie to jest przemijające i nie zapowiada rozwoju niedokrwistości aplastycznej lub agranulocytozy. Niemniej jednak, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol, należy wykonać badanie morfologii krwi, w tym liczbę płytek krwi, a także retykulocytów oraz stężenia żelaza w surowicy w celu oznaczenia wartości początkowych. Następnie należy wykonywać badania okresowe wyżej wymienionych parametrów.

Jeśli w trakcie leczenia zaobserwuje się wyraźnie małą liczbę leukocytów lub płytek krwi lub jej zmniejszenie, pacjent powinien znaleźć się pod ścisłą obserwacją, a parametry morfologiczne krwi powinny być dokładnie monitorowane. Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Tegretol w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o wczesnych objawach podmiotowych i przedmiotowych toksyczności, objawach potencjalnych zaburzeń hematologicznych, jak również o możliwości wystąpienia zmian skórnych i odczynów wątrobowych. Należy zalecić pacjentowi natychmiastowe zasięgnięcie porady lekarskiej w razie wystąpienia takich objawów, jak: gorączka, ból gardła, wysypka, owrzodzenie jamy ustnej, łatwe pojawianie się siniaków, wybroczyny lub plamica.

Ciężkie reakcje dermatologiczne

Podczas stosowania produktu leczniczego Tegretol, bardzo rzadko donoszono o przypadkach ciężkich reakcji skórnych, w tym martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN, *toxic epidermal necrolysis*; znanej także jako zespół Lyella) i zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS, *Stevens-Johnson syndrome*). Pacjenci z ciężkimi reakcjami dermatologicznymi mogą wymagać hospitalizacji, ponieważ wspomniane reakcje mogą stanowić zagrożenie dla życia i być przyczyną zgonu. Większość przypadków SJS/TEN występuje w ciągu kilku pierwszych miesięcy leczenia produktem leczniczym Tegretol.. Ocenia się, że reakcje te występują u 1 do 6 na 10 000 nowych pacjentów, w krajach z populacją głównie rasy kaukaskiej. Jeśli występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe ciężkich reakcji skórnych (np. SJS, zespół Lyella/TEN) należy natychmiast przerwać leczenie produktem Tegretol i rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Farmakogenomika

Notuje się coraz więcej danych przemawiających za znaczeniem różnych alleli HLA w występowaniu predyspozycji do działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym u niektórych pacjentów.

Związek z obecnością allelu HLA-B*1502

Badania retrospektywne z udziałem pacjentów pochodzenia chińskiego z grupy etnicznej Han i tajskiego wykazały silną korelację między reakcjami skórnymi w postaci SJS/TEN związanymi ze stosowaniem karbamazepiny a obecnością allelu HLA-B*1502. Częstość występowania allelu HLA-B*1502 to 2 do 12% w populacji chińskiej z grupy etnicznej Han oraz około 8% w populacji tajskiej. Donoszono o częstszym zgłaszaniu przypadków SJS (rzadko zamiast bardzo rzadko) w niektórych krajach Azji (takich jak Tajwan, Maleszja i Filipiny), w których występowanie allelu HLA-B*1502 w populacji jest częstsze (np. ponad 15% na Filipinach i w niektórych populacjach Maleszji). Częstość występowania alleli to około 2% i 6% odpowiednio w Korei i Indiach. Allel HLA-B*1502 występuje u bardzo nieznacznego odsetka osób pochodzenia europejskiego, w kilku populacjach afrykańskich, u tubylczej ludności obu Ameryk, Latynosów, stanowiących próbę badania oraz Japończyków (<1%).

Podane tu częstości występowania allelu odpowiadają odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji pacjentów, co oznacza, że odsetek pacjentów będących nosicielami kopii tego allelu na co najmniej jednym z dwóch chromosomów (tzn. „częstość nosicielstwa”) jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu. Z tego względu odsetek pacjentów mogących podlegać ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol należy rozważyć przeprowadzenie testów na obecność allelu HLA-B*1502 u pacjentów wspomnianego pochodzenia w populacjach ryzyka genetycznego (patrz poniższa Informacja dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia). Należy unikać stosowania produktu leczniczego Tegretol u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność allelu HLA-B*1502, chyba, że korzyści z leczenia wyraźnie przewyższają ryzyko. HLA-B*1502 może być czynnikiem ryzyka wystąpienia SJS/TEN u pacjentów pochodzenia chińskiego przyjmujących inne leki przeciwpadaczkowe, które mogą powodować występowanie SJS/TEN. Z tego względu u pacjentów z obecnością allelu HLA-B*1502 należy unikać stosowania innych leków związanych z występowaniem SJS/TEN, gdy możliwe jest zastosowanie alternatywnego leczenia. Na ogół nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych u pacjentów z populacji, w których występowanie allelu HLA-B*1502 jest niewielkie. Badań przesiewowych zasadniczo nie zaleca się u pacjentów obecnie stosujących Tegretol, ponieważ ryzyko wystąpienia SJS/TEN jest w dużej mierze ograniczone do kilku pierwszych miesięcy leczenia, niezależnie od obecności HLA-B*1502.

Wykazano, że identyfikacja pacjentów będących nosicielami allelu HLA-B*1502 i unikanie leczenia karbamazepiną o tych osób zmniejsza częstość występowania SJS/TEN wywołanych karbamazepiną.

Związek z obecnością allelu HLA-A*3101

Obecność ludzkiego antygeny leukocytarnego (HLA)-A*3101 może stanowić czynnik ryzyka rozwoju skórnych działań niepożądanych, takich jak SJS, TEN, DRESS, AGEP i wysypka plamkowo-grudkowa. W retrospektywnych badaniach genomu populacji Japończyków i mieszkańców Europy Północnej stwierdzono związek pomiędzy ciężkimi reakcjami skórnymi (SJS, TEN, DRESS, AGEP i wysypką plamkowo-grudkową) w przebiegu leczenia karbamazepiną a obecnością allelu HLA-A*3101 u tych osób.

Częstość występowania allelu HLA-A*3101 różni się znacznie pomiędzy poszczególnymi grupami etnicznymi i wynosi około 2 do 5% w populacji europejskiej i około 10% w populacji japońskiej. Częstość jego występowania szacuje się na mniej niż 5% u większości Australijczyków, Azjatów, mieszkańców Afryki i Ameryki Północnej, z pewnymi wyjątkami w granicach 5-12%. Szacuje się, że częstość występowania przekracza 15% w niektórych grupach etnicznych z Ameryki Południowej (Argentyna i Brazylia), Ameryki Północnej (plemiona Nawaho i Siuksów mieszkające na terenie Stanów Zjednoczonych i Sonora Seri w Meksyku) oraz Południowych Indii (stan Tamil Nadu) oraz wynosi od 10% do 15% w innych grupach etnicznych zamieszkujących te tereny.

Podane tu częstości występowania allelu odpowiadają odsetkowi chromosomów z danym allelem w konkretnej populacji pacjentów, co oznacza, że odsetek pacjentów będących nosicielami kopii tego allelu na co najmniej jednym z dwóch chromosomów (tzn. „częstość nosicielstwa”) jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu. Z tego względu odsetek pacjentów mogących podlegać ryzyku jest blisko dwa razy większy niż częstość występowania allelu.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol należy rozważyć wykonanie badań na obecność allelu HLA-A*3101 u pacjentów wywodzących się z populacji zwiększonego ryzyka (np. u pacjentów z populacji Japończyków i pacjentów rasy kaukaskiej, rdzennych mieszkańców obu Ameryk, populacji latynoskiej, mieszkańców południowych Indii oraz osób pochodzenia arabskiego) (patrz punkt 6.7 Informacje dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia). Należy unikać stosowania produktu leczniczego Tegretol u pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność allelu HLA-A*3101, chyba że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko. Badania przesiewowe nie są na ogół zalecane u pacjentów już stosujących Tegretol, ponieważ ryzyko wystąpienia SJS/TEN, AGEP, DRESS i wysypki plamkowo-grudkowej w dużej mierze ogranicza się do kilku pierwszych miesięcy leczenia, niezależnie od obecności allelu HLA-A*3101.

Ograniczenia przesiewowych badań genetycznych

Wyniki przesiewowych badań genetycznych nie mogą nigdy zastępować czujności klinicznej i właściwego prowadzenia pacjenta. U wielu pacjentów z allelem HLA-B*1502 leczonych produktem leczniczym Tegretol nie dojdzie do SJS/TEN; stany te mogą natomiast rozwinąć się u pacjentów z każdej grupy etnicznej bez allelu HLA-B*1502. Podobnie, u wielu pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność HLA-A*3101 leczonych produktem leczniczym Tegretol nie dojdzie do rozwoju SJS, TEN, DRESS,

AGEP ani wysypki plamkowo-grudkowej, a ciężkie działania niepożądane dotyczące skóry mogą wystąpić u pacjentów bez allelu HLA-A*3101. Nie przeprowadzono badań nad wpływem innych ewentualnych czynników ryzyka rozwoju ciężkich działań niepożądanych dotyczących skóry i ich powikłań, takich jak dawka leku przeciwpadaczkowego, stosowanie się do zaleceń terapeutycznych, jednoczesne stosowanie innych leków, choroby współistniejące oraz stopień dokładności kontroli dermatologicznej.

Informacja dla personelu medycznego lub pracowników służby

W wypadku konieczności przeprowadzenia badań na obecność allelu HLA-B*1502, zaleca się wybór metody genotypowania HLA-B*1502 o wysokiej rozdzielczości. Wynik uznaje się za dodatni po wykryciu jednego lub dwóch alleli HLA-B*1502, a za ujemny w przypadku braku alleli HLA-B*1502. Podobnie, w razie konieczności przeprowadzenia badań na obecność allelu HLA-A*3101, zaleca się wybór metody genotypowania HLA-A*3101 o wysokiej rozdzielczości. Wynik uznaje się za dodatni po wykryciu jednego lub dwóch alleli HLA-A*3101, a za ujemny w przypadku braku alleli HLA-A*3101.

Inne reakcje dermatologiczne

Mogą również wystąpić łagodne reakcje skórne, np. pojedyncze wykwity plamkowe lub grudkowo-plamkowe, które są w większości przypadków przemijające i nie stanowią zagrożenia. Zazwyczaj ustępują one w ciągu kilku dni lub tygodni, pomimo kontynuowania leczenia lub po zmniejszeniu dawek leku. Jednak, z uwagi na trudności w rozróżnieniu wczesnych objawów ciężkich reakcji skórnych od łagodnych reakcji przejściowych, pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją. Należy także rozważyć natychmiastowe odstawienie leku, jeśli reakcja skórna nasili się podczas dalszego leczenia.

Stwierdzono, że obecność allelu HLA-A*3101 wiąże się z występowaniem łagodniejszych działań niepożądanych karbamazepiny dotyczących skóry i może prognozować ryzyko wystąpienia tych reakcji w wyniku stosowania karbamazepiny, takich jak zespół nadwrażliwości na leki przeciwdrgawkowe lub łagodna wysypka (grudkowo-plamkowa). Jednak nie stwierdzono, by obecność allelu HLA-B*1502 prognozowała ryzyko wystąpienia wspomnianych reakcji skórnych.

Nadwrażliwość

Produkt leczniczy Tegretol może wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym polekową wysypkę z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome*), późne reakcje nadwrażliwości wielonarządowej z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń, powiększeniem węzłów chłonnych, pseudochłoniakiem, bólami stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowościami wyników testów czynności wątroby i zespołem zanikających dróg żółciowych (zniszczenie i zanik wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych), które mogą wystąpić w różnym połączeniu. Może mieć wpływ również na inne narządy (np. płuca, nerki, trzustkę, mięsień sercowy, okrężnicę). Patrz punkt 4.8.

Stwierdzono, że obecność allelu HLA-A*3101 wiąże się z występowaniem zespołu nadwrażliwości, w tym wysypki plamkowo-grudkowej.

Pacjentów, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości na karbamazepinę, należy poinformować, że około 25 do 30% z nich może doświadczyć reakcji nadwrażliwości na okskarbazepinę.

Może dojść do nadwrażliwości krzyżowej pomiędzy karbamazepiną a aromatycznymi lekami przeciwpadaczkowymi (np. fenytoiną, prymidonem i fenobarbitalem).

W razie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących reakcje nadwrażliwości, podawanie produktu leczniczego Tegretol należy natychmiast przerwać.

Napady drgawkowe

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Tegretol u pacjentów z mieszanymi napadami padaczkowymi, do których zalicza się typowe lub nietypowe napady nieświadomości. W tych wszystkich stanach Tegretol może powodować zaostrzenie napadów. W razie ich nasilenia należy przerwać podawanie produktu leczniczego Tegretol.

Czynność wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tegretol, a następnie regularnie podczas leczenia należy wykonywać badania oceniające czynność wątroby. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z chorobami wątroby w wywiadzie i pacjentów w podeszłym wieku. W razie nasilenia zaburzenia czynności wątroby lub wystąpienia czynnej choroby wątroby, należy bezzwłocznie przerwać leczenie produktem leczniczym Tegretol.

Czynność nerek

Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia, należy przeprowadzić pełne badania moczu oraz oznaczyć stężenie mocznika we krwi.

Hiponatremia

Wiadomo, że występowanie hiponatremii wiąże się ze stosowaniem karbamazepiny. U pacjentów, u których występowały zaburzenia nerek związane ze zmniejszonym stężeniem sodu lub u pacjentów leczonych jednocześnie produktami leczniczymi zmniejszającymi to stężenie (np. leki moczopędne, produkty lecznicze związane z niewłaściwym wydzielaniem ADH), należy zbadać stężenie sodu w surowicy przed rozpoczęciem leczenia karbamazepiną. Następnie należy badać stężenie sodu w surowicy po około dwóch tygodniach, a następnie w odstępach comiesięcznych w ciągu pierwszych trzech miesięcy podczas terapii, lub w zależności od potrzeb klinicznych. Te czynniki ryzyka mogą dotyczyć szczególnie pacjentów w podeszłym wieku. W wypadku istotnej hiponatremii, ważnym przeciwdziałaniem jest ograniczenie podaży wody, jeśli wskazane klinicznie.

Niedoczynność tarczycy

Karbamazepina może zmniejszyć stężenia hormonów tarczycy w surowicy przez indukcję enzymów, wymagając zwiększenia dawki zastępczej terapii tarczycy u pacjentów z niedoczynnością tarczycy. Sugeruje się monitorowanie czynności tarczycy w celu dostosowania dawki zastępczej terapii tarczycy.

Działanie przeciwcholinergiczne

Produkt leczniczy Tegretol wykazuje słabe działanie przeciwcholinergiczne. Z tego względu pacjenci z podwyższonym ciśnieniem śródgałkowym i zatrzymaniem moczu powinni znajdować się pod ścisłą kontrolą w czasie leczenia (patrz punkt 4.8).

Działanie psychiczne

Należy brać pod uwagę, że produkt leczniczy Tegretol może uczynniać utajone psychozy oraz, u pacjentów w podeszłym wieku, powodować wystąpienie splątania i pobudzenia.

Zachowania samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm powstawania tego ryzyka nie jest znany.

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.

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Stosowanie karbamazepiny może wiązać się ze szkodliwym działaniem na płód, gdy lek jest podawany kobietom w ciąży (patrz punkt 4.6). Tegretol można stosować w ciąży, jedynie gdy potencjalne korzyści uzasadniają ewentualne ryzyko.

Wszystkim kobietom w ciąży i kobietom w wieku rozrodczym należy zapewnić dostęp do odpowiedniego poradnictwa dotyczącego zagrożeń dla ciąży w związku z ryzykiem teratogennego działania na płód (patrz punkt 4.6).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia karbamazepiną i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki (patrz niżej podpunkty „Wpływ na układ wewnątrzwydzielniczy” i „Interakcje”) (patrz punkt 4.6).

Wpływ na układ wewnętrzwydzielniczy

U kobiet przyjmujących jednocześnie hormonalne środki antykoncepcyjne i produkt leczniczy Tegretol obserwowano krwawienia międzymiesiączkowe. Tegretol może zmniejszać skuteczność działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Dlatego kobiety w wieku rozrodczym powinny rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Tegretol.

Kontrola stężenia leku w osoczu

Chociaż związek między stężeniem karbamazepiny w osoczu a jej dawkowaniem, skutecznością kliniczną i tolerancją leku nie jest wyraźny, to monitorowanie stężenia leku w osoczu może być użyteczne w następujących sytuacjach: znacznego zwiększenia częstości napadów, konieczności sprawdzenia, czy pacjent przestrzega zaleceń i regularnie przyjmuje lek, w czasie ciąży, podczas leczenia dzieci i młodzieży, w razie podejrzenia zaburzeń wchłaniania, w razie podejrzenia działania toksycznego w terapii złożonej (patrz punkt 4.5).

Zmniejszanie dawki i objawy przerwania leczenia

Nagle przerwanie leczenia produktem leczniczym Tegretol może spowodować wystąpienie napadów padaczkowych. Dlatego karbamazepinę należy odstawić stopniowo przez okres 6 miesięcy. W razie konieczności nagłego przerwania podawania produktu leczniczego Tegretol pacjentom z padaczką, zamiana na inny lek przeciwpadaczkowy powinna odbywać się „pod osłoną” odpowiedniego leku.

Interakcje

Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 lub inhibitorów hydrolazy epoksydowej z karbamazepiną może powodować działania niepożądane (odpowiednio zwiększenie stężenia karbamazepiny lub karbamazepiny-10, 11 epoksydu w osoczu). Należy odpowiednio dostosować dawki produktu leczniczego Tegretol i (lub) kontrolować jego stężenie w surowicy.

Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 z karbamazepiną może zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu i jej efekt terapeutyczny, natomiast przerwanie stosowania induktora CYP3A4 może zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu. Należy odpowiednio dostosować dawki produktu leczniczego Tegretol.

Karbamazepina jest związkiem silnie indukującym CYP 3A4 oraz inne układy enzymatyczne wątroby I i II fazy, i dlatego też może zmniejszać stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych głównie przez CYP3A4 przez przyspieszenie ich metabolizmu (patrz punkt 4.5).

Pacjentki w wieku rozrodczym należy ostrzec, że jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Tegretol oraz hormonalnych środków antykoncepcyjnych może spowodować brak skuteczności tego rodzaju antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Zaleca się stosowanie alternatywnych nie-hormonalnych metod antykoncepcyjnych podczas stosowania produktu leczniczego Tegretol.

Upadki

Stosowanie produktu leczniczego Tegretol powodowało wystąpienie ataksji, zawrotów głowy, senności, niedociśnienia, zaburzeń świadomości, sedacji (patrz punkt 4.8), co może prowadzić do upadków, a w konsekwencji do złamań lub innych uszkodzeń ciała. W przypadku pacjentów długotrwale stosujących Tegretol, u których występują inne choroby, objawy, lub którzy przyjmują inne leki nasilające wymienione wyżej objawy, należy regularnie oceniać ryzyko upadków.

Inne

Produkt leczniczy Tegretol w postaci zawiesiny doustnej zawiera metylu parahydroksybenzoesan oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Produkt leczniczy Tegretol zawiera również sorbitol i pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego leku.

Produkt leczniczy Tegretol zawiera glikol propylenowy w ilości 25 mg w 1 ml. Należy zachować ostrożność stosując ten lek u dzieci, kobiet w ciąży i karmiących piersią, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek.

Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków i działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) jest głównym enzymem katalizującym tworzenie czynnego metabolitu karbamazepiny-10,11-epoksydu. Jednoczesne stosowanie inhibitorów CYP3A4 może spowodować zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu, co może wywoływać działania niepożądane. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 może przyspieszyć metabolizm karbamazepiny, co prowadzi do potencjalnego zmniejszenia stężenia karbamazepiny i efektu terapeutycznego. Podobnie przerwanie stosowania induktora CYP3A4 może spowolnić metabolizm karbamazepiny, co prowadzi do zwiększenia stężenia karbamazepiny.

Karbamazepina jest związkiem silnie indukującym CYP 3A4 oraz inne układy enzymatyczne wątroby I i II fazy, i dlatego też może zmniejszać stężenia w osoczu innych jednocześnie podawanych leków, metabolizowanych głównie przez CYP3A4 przez przyspieszenie ich metabolizmu.

Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Jednoczesne podawanie inhibitorów ludzkiej mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej może spowodować zwiększenie stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu.

Interakcje wynikające z przeciwwskazań

Stosowanie produktu leczniczego Tegretol jest przeciwwskazane w połączeniu z inhibitorami monoaminooksydazy (MAO); przed podaniem produktu leczniczego Tegretol należy odstawić inhibitory monoaminooksydazy (MAO) na co najmniej 2 tygodnie lub dłużej, jeśli pozwala na to sytuacja kliniczna (patrz punkt 4.3).

Substancje, które mogą zwiększać stężenie karbamazepiny w osoczu

Zwiększenie stężenia karbamazepiny w osoczu może być przyczyną działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności, ataksji, podwójnego widzenia) i dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Tegretol i (lub) kontrolować stężenie leku w osoczu, gdy lek podawany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami:

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: dekstropropoksyfen, ibuprofen.

Leki o działaniu androgennym: danazol.

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

Leki przeciwdepresyjne: np. dezypramina, fluoksetyna, fluwoksamina, nefazodon, paroksetyna, trazodon, wiloksazyna.

Leki przeciwpadaczkowe: styrypentol, wigabatryna.

Leki przeciwgrzybicze: azole (np. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, worykonazol). U pacjentów leczonych worykonazolem lub itraconazolem może być zalecony alternatywny lek przeciwdrgawkowy.

Leki przeciwhistaminowe: loratadyna, terfenadyna.

Leki przeciwpsychotyczne: olanzapina.

Leki przeciwgruźlicze: izoniazyd.

Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir).

Inhibitory anhidrazy węglanowej: acetazolamid.

Leki sercowo-naczyniowe: diltiazem, werapamil.

Leki stosowane w chorobie wrzodowej: prawdopodobnie cymetydyna, omeprazol.

Leki zwiotczające mięśnie: oksybutynina, dantrolen.

Inhibitory agregacji płytek krwi: tyklopidyna.

Inne interakcje: sok grejpfrutowy, nikotynamid (tylko w dużych ilościach).

Substancje, które mogą zwiększyć stężenie czynnego metabolitu, 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu

Zwiększenie stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny w osoczu może być przyczyną działań niepożądanych (np. zawrotów głowy, senności, ataksji, podwójnego widzenia) i dlatego należy odpowiednio dostosować dawkę produktu leczniczego Tegretol i (lub) kontrolować stężenie leku w osoczu, gdy lek podawany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami: loksapina, kwetiapina, prymidon, progabid, kwas walproinowy, walnoktamid i walpromid.

Substancje, które mogą zmniejszać stężenie karbamazepiny w osoczu

Może zająć konieczność dostosowania dawki produktu leczniczego Tegretol, gdy lek stosowany jest jednocześnie z wymienionymi niżej substancjami.

Leki przeciwpadaczkowe: felbamat, metsuksymid, okskarbazepina, fenobarbital, fensuksymid, fenytoina (w celu uniknięcia zatrucia fenytoiną oraz subterapeutycznych stężeń karbamazepiny zaleca się dostosować stężenie fenytoiny w surowicy do 13 mikrogramów/ml przed włączeniem karbamazepiny do leczenia) i fosfenytoina, prymidon, i choć dane są częściowo sprzeczne, być może również klonazepam.

Leki przeciwnowotworowe: cysplatyna, doksorubicyna.

Leki przeciwgruźlicze: ryfampicyna.

Leki rozszerzające oskrzela i leki przeciwastmatyczne: teofilina, aminofilina.

Leki stosowane w dermatologii: izotretynoina.

Inne interakcje: preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*).

Wpływ produktu leczniczego Tegretol na stężenie w osoczu jednocześnie stosowanych leków

Karbamazepina może zmniejszać stężenie w osoczu, ograniczać, a nawet znosić działanie niektórych leków. Może zająć konieczność dostosowania dawki następujących leków w zależności od potrzeb klinicznych:

Leki przeciwbólowe, przeciwzapalne: buprenorfina, metadon, paracetamol (długotrwałe podawanie karbamazepiny i paracetamolu (acetaminofen) może być związane z hepatotoksycznością), fenazon (antypiryna), tramadol.

Antybiotyki: doksycyklina, ryfabutyna.

Leki przeciwzakrzepowe: doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna, fenprokumon, dikumarol, acenokumarol, rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban).

Leki przeciwdepresyjne: bupropion, cytalopram, mianseryna, sertralina, nefazodon, trazodon, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. imipramina, amitryptylina, nortryptylina, klomipramina).

Leki przeciwwymiotne: aprepitant.

Leki przeciwpadaczkowe: klobazam, klonazepam, etosuksymid, felbamat, lamotrygina, eslikarbazepina, okskarbazepina, prymidon, tiagabina, topiramat, kwas walproinowy, zonisamid. W celu uniknięcia zatrucia fenytoiną oraz subterapeutycznych stężeń karbamazepiny zaleca się dostosować stężenie fenytoiny w surowicy do 13 mikrogramów/ml przed włączeniem karbamazepiny do leczenia. Istnieją rzadkie doniesienia o zwiększeniu stężenia mefenytoiny w osoczu.

Leki przeciwgrzybicze: itrakonazol, worykonazol. U pacjentów leczonych worykonazolem lub itrakonazolem może być zalecony alternatywny lek przeciwdrgawkowy.

Leki przeciwrobakom: prazykwantel, albendazol.

Leki przeciwnowotworowe: imatynib, cyklofosfamid, lapatynib, temsyrolimus.

Leki przeciwpsychotyczne: klopapina, haloperydol i bromperydol, olanzapina, kwetiapina, rysperydon, zyprazydon, aripiprazol, paliperydon.

Leki przeciwwirusowe: inhibitory proteazy HIV (np. indynawir, rytonawir, sakwinawir).

Leki anksjolityczne: alprazolam, midazolam.

Leki rozszerzające oskrzela lub przeciwastmatyczne: teofilina.

Środki antykoncepcyjne: hormonalne środki antykoncepcyjne (należy rozważyć stosowanie innych metod antykoncepcji).

Leki sercowo-naczyniowe: antagoniści kanału wapniowego (pochodne dihydropirydyny, np. felodypina), digoksyna, simwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna, ceriwastatyna, iwabradyna.

Kortykosteroidy: kortykosteroidy (np. prednizolon, deksametazon).

Leki stosowane w zaburzeniach erekcji: tadalafil.

Leki immunosupresyjne: cyklosporyna, ewerolimus, takrolimus, syrolimus.

Leki stosowane w chorobach tarczycy: lewotyroksyna.

Inne interakcje: produkty lecznicze zawierające estrogeny i (lub) progesteron.

Leczenie skojarzone wymagające szczególnej uwagi

Donoszono, że jednoczesne stosowanie karbamazepiny i lewetyracetamu zwiększa toksyczne działanie karbamazepiny.

Donoszono, że jednoczesne stosowanie karbamazepiny i izoniazydu zwiększa jego toksyczne działanie na wątrobę.

Równoczesne podawanie karbamazepiny i soli litu lub metoklopramidu oraz karbamazepiny i neuroleptyków (np. haloperydolu, tiorydazyny), może prowadzić do nasilenia niepożądanych objawów neurologicznych (w przypadku neuroleptyków nawet w przypadku terapeutycznych stężeń w osoczu).

Równoczesne stosowanie karbamazepiny i niektórych leków moczopędnych (hydrochlorotiazynu, furosemidu) może powodować objawową hiponatremię.

Karbamazepina może antagonizować działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie, (np. pankuronium). W razie potrzeby należy stosować je w większych dawkach i równocześnie dokładnie obserwować pacjentów w kierunku szybszej niż zwykle możliwości ustąpienia blokady nerwowo-mięśniowej.

Podobnie do innych leków psychotropowych, karbamazepina może zmniejszać tolerancję alkoholu. Jest zatem wskazane, by w czasie leczenia pacjenci wstrzymali się od picia alkoholu.

Jednoczesne stosowanie karbamazepiny i bezpośrednio działających doustnych leków przeciwzakrzepowych (rywaroksaban, dabigatran, apiksaban, edoksaban) może prowadzić do obniżenia stężenia w osoczu bezpośrednio działających doustnych leków przeciwzakrzepowych, co powoduje ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Dlatego też, jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie tych leków, zaleca się ściśle monitorowanie oznak i objawów zakrzepicy.

Wpływ na wyniki badań serologicznych

Z powodu interferencji karbamazepina może spowodować fałszywie dodatnie stężenia perfenazyny w badaniu HPLC.

Karbamazepina i jej metabolit 10,11-epoksyd mogą powodować fałszywie dodatnie stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w immunologicznej metodzie polaryzacji fluorescencyjnej.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wiadomo, że potomstwo matek chorych na padaczkę wykazuje większą skłonność do zaburzeń rozwojowych, w tym wad rozwojowych. Brak jednak ostatecznych danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych, w których karbamazepinę stosowano w monoterapii. Odnotowano przypadki zaburzeń rozwojowych i wad rozwojowych, w tym rozszczepu kręgosłupa, a także innych wrodzonych wad rozwojowych, np.: defektów twarzoczaszki, wad w obrębie układu sercowo-naczyniowego, spodziectwa i wad dotyczących różnych układów organizmu, związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Tegretol. Na podstawie danych zawartych w amerykańskim rejestrze ciąż, ciężkie wady wrodzone, określone jako poważne nieprawidłowości w budowie, istotne chirurgicznie, medycznie lub kosmetycznie, rozpoznane w ciągu 12 tygodni od porodu, występują u 3,0% (95% CI: 2,1 do 4,2%) dzieci matek narażonych na działanie karbamazepiny w monoterapii w pierwszym trymestrze i u 1,1% (95% CI: 0,35 do 2,5%) dzieci kobiet, które w ciąży nie przyjmowały żadnego leku przeciwpadaczkowego (ryzyko względne 2,7, 95% CI 1,1 do 7,0).

Należy wziąć pod uwagę następujące dane:

- Ciężarne kobiety z padaczką, powinny być leczone ze szczególną ostrożnością.
- Jeśli kobieta otrzymująca karbamazepinę zachodzi w ciążę lub planuje ciążę, lub też zaistnieje konieczność rozpoczęcia leczenia karbamazepiną u kobiety w ciąży, należy dokładnie rozważyć korzyści i przewidywane zagrożenia związane z zastosowaniem produktu leczniczego Tegretol, zwłaszcza w pierwszym trymestrze ciąży.

- U kobiet w wieku rozrodczym produkt leczniczy Tegretol, jeśli jest to tylko możliwe, należy podawać w monoterapii, ponieważ częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych u dzieci, urodzonych przez matki leczone kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi, jest większa niż u potomstwa kobiet stosujących jeden lek. Ryzyko wad po narażeniu na karbamazepinę w terapii wielolekowej zależy od konkretnych stosowanych leków i może być większe dla terapii wielolekowych z walproinianem.
- Należy podawać najmniejsze skuteczne dawki. Zaleca się także monitorowanie stężenia leku w osoczu. Stężenie w osoczu może być utrzymywane w dolnej części zakresu terapeutycznego od 4 do 12 mikrogramów/ml, jeśli zachowana jest kontrola napadów. Istnieją dowody, że ryzyko wad wrodzonych może być zależne od dawki karbamazepiny, np. przy dawce <400 mg na dobę, częstość występowania wad wrodzonych była mniejsza niż po większych dawkach karbamazepiny.
- Należy poinformować pacjentki o możliwości zwiększonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych oraz umożliwić im wykonanie prenatalnych badań diagnostycznych.
- W czasie ciąży nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ nasilenie choroby jest szkodliwe zarówno dla matki jak i dla płodu.

Kontrola i profilaktyka

W ciąży może wystąpić niedobór kwasu foliowego. Zgodnie z istniejącymi doniesieniami, leki przeciwpadaczkowe mogą zwiększać niedobór tej substancji. Niedobór kwasu foliowego może przyczynić się do częstszego występowania wad rozwojowych u dzieci urodzonych przez matki leczone z powodu padaczki. W związku z tym zaleca się podawanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę i w czasie ciąży.

U noworodka

W celu zapobiegania krwawieniom u noworodków, zaleca się podawanie witaminy K₁ kobietom ciężarnym w końcowych tygodniach ciąży oraz potomstwu bezpośrednio po urodzeniu.

Odnotowano kilka przypadków napadów padaczkowych i (lub) depresji oddechowej u noworodków, co było związane z przyjmowaniem przez matkę produktu leczniczego Tegretol w skojarzeniu z innymi lekami przeciwdrgawkowymi. Donoszono również o kilku przypadkach wymiotów, biegunki i (lub) zmniejszonego przyjmowania pokarmu u noworodków, których matki przyjmowały karbamazepinę. Reakcje te mogą być związane z zespołem odstawienia u noworodków.

Karmienie piersią

Karbamazepina przenika do mleka kobiety karmiącej piersią (około 25 do 60% wartości stężenia w osoczu). W związku z tym należy starannie rozważyć korzyści płynące z karmienia piersią wobec możliwości wystąpienia odległych działań niepożądanych u niemowląt. Kobiety otrzymujące produkt leczniczy Tegretol mogą karmić piersią pod warunkiem, że dzieci są obserwowane w kierunku objawów niepożądanych (np. nadmierna senność, odczyny alergiczne skóry). Istnieją doniesienia o występowaniu żółtaczki u noworodków narażonych na działanie karbamazepiny w okresie przedporodowym i (lub) w okresie karmienia piersią. Dlatego dzieci matek leczonych karbamazepiną, karmione piersią, należy uważnie obserwować w kierunku niekorzystnych działań na wątrobę i drogi żółciowe.

Antykoncepcja

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia oraz przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki leku Tegretol. W związku z indukcją enzymów, Tegretol może znieść działanie leków antykoncepcyjnych zawierających estrogen i (lub) progesteron. Dlatego też, kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Tegretol.

Płodność

Istnieją bardzo rzadkie doniesienia o zaburzeniach płodności u mężczyzn i (lub) zaburzeniach spermatogenezy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność pacjenta do reagowania może być zaburzona w wyniku napadów lub wystąpienia działań niepożądanych, włączając zawroty głowy, senność, ataksję, podwójne widzenie, zaburzoną akomodację oraz niewyraźne widzenie, zgłaszanych dla produktu leczniczego Tegretol CR, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia lub podczas ustalania dawkowania. Pacjenci powinni zatem zachować szczególną ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Niektóre działania niepożądane występują bardzo często lub często, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia karbamazepiną, jeśli dawka początkowa jest zbyt duża lub u pacjentów w podeszłym wieku. Są to działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (ból i zawroty głowy, niezborność ruchowa, senność, znużenie, podwójne widzenie), jak również zaburzenia żołądka i jelit (nudności i wymioty) oraz alergiczne odczyny skórne.

Działania niepożądane związane z wielkością dawki, zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, samoistnie lub po przejściowym zmniejszeniu dawki. Objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego mogą być następstwem względnego przedawkowania, albo znacznych zmian stężenia leku w osoczu. W takich przypadkach zaleca się monitorowanie stężenia karbamazepiny w osoczu.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych zgodne z badaniami klinicznymi oraz raportami ze zgłoszeń spontanicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 1) są wymienione według klasyfikacji systemu MedDRA. Dla każdego z układów i narządów działania niepożądane zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania, najczęściej występujące podano jako pierwsze. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, odpowiednia dla każdej kategorii częstość występowania niepożądanego działania produktu leczniczego 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 ($<1/10\ 000$).

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	leukopenia
Często:	trombocytopenia, eozynofilia
Rzadko:	leukocytoza, limfadenopatia
Bardzo rzadko:	agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, pancytopenia, aplazja linii czerwonych, niedokrwistość megaloblastyczna, retykulocytoza, niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko:	opóźniona nadwrażliwość wielonarządowa przebiegająca z gorączką, wysypkami, zapaleniem naczyń, limfadenopatią, chłoniakiem rzekomym, bólem stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziona oraz nieprawidłowymi wynikami prób czynnościowych wątroby, występującymi w różnych kombinacjach. Może dojść do zajęcia również innych narządów (np. płuc, nerek, trzustki, mięśnia sercowego, okrężnicy)
Bardzo rzadko:	reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy, niedobór gamma-globulin we krwi
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	obrzęk, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, hiponatremia i zmniejszona osmolarność krwi w następstwie efektu przypominającego działanie hormonu antydiuretycznego (ADH), w rzadkich przypadkach prowadzące do zatrucia wodnego z towarzyszącą śpiączką, wymiotami, bólami głowy, splątaniem

	i zaburzeniami neurologicznymi
Bardzo rzadko:	mlekoktok, ginekomastia
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	niedobór kwasu foliowego; zmniejszony apetyt
Bardzo rzadko:	porfiria ostra (porfiria ostra przerywana oraz porfiria mieszana), porfiria nieostra (porfiria skórna późna)
Zaburzenia psychiczne	
Rzadko:	omamy (wzrokowe lub słuchowe), depresja, agresja, niepokój, pobudzenie, stany splątania
Bardzo rzadko:	aktywacja psychozy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	atakseja, zawroty głowy, senność
Często:	podwójne widzenie, bóle głowy
Niezbyt często:	nietypowe ruchy mimowolne (np. drżenie, asteryksja, dystonia, tiki); oczopląs
Rzadko:	dyskineza, zaburzenia ruchów oczu, zaburzenia wymowy (np. dyzartria, niewyraźna mowa), choreoatetoz, neuropatia obwodowa, parestezje, niedowład
Bardzo rzadko:	złośliwy zespół neuroleptyczny, jałowe zapalenie opon mózgowych z miokloniami i eozynofilią obwodową, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
Często:	zaburzenia akomodacji (np. nieostre widzenie)
Bardzo rzadko:	zmętnienie soczewki, zapalenie spojówek,
Zaburzenia ucha i błędnika	
Bardzo rzadko:	zaburzenia słuchu, np. szumy uszne, przeczulica słuchowa, niedosłuch, zmiana odczuwania wysokości tonów
Zaburzenia serca	
Rzadko:	zaburzenia przewodzenia serca
Bardzo rzadko:	zaburzenia rytmu, blok przedsionkowo-komorowy z omdleniem, rzadkoskurcz, zastoinowa niewydolność serca, nasilenie objawów choroby wieńcowej
Zaburzenia naczyń	
Rzadko:	nadciśnienie lub niedociśnienie
Bardzo rzadko:	zapaść naczyniowa, zator (np. zator tętnicy płucnej), zakrzepowe zapalenie żył
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo rzadko:	nadwrażliwość płucna charakteryzująca się np.: gorączką, dusznością, zapalenie płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	wymioty, nudności
Często:	suchość jamy ustnej
Niezbyt często:	biegunka, zaparcie
Rzadko:	ból brzucha
Bardzo rzadko:	zapalenie trzustki, zapalenie języka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Rzadko:	cholestatyczne, miąższowe (wątrobowokomórkowe) zapalenie wątroby lub mieszane postaci zapalenia wątroby, żółtaczka
Bardzo rzadko:	niewydolność wątroby, ziarniniakowe zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	pokrzywka, która może być znacznie nasiloną, alergiczne zapalenie skóry
Niezbyt często:	złuszczające zapalenie skóry
Rzadko:	toczeń rumieniowaty układowy, śwιάd
Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona*, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, nadwrażliwość na światło, rumień wielopostaciowy, rumień guzowaty, zaburzenia pigmentacji skóry, plamica, trądzik, nadmierne pocenie się,

	łysienie, hirsutyzm
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Rzadko:	osłabienie mięśni
Bardzo rzadko:	zaburzenia metabolizmu kości (zmniejszenie stężenia wapnia i 25-hydroksy-cholekalcyferolu w surowicy) prowadzące do demineralizacji kości/osteoporozy, bóle stawów, ból mięśniowy, kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo rzadko:	kanalikowośródmiąższowe zapalenie nerek, niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek (np. białkomocz, krwiomocz, skąpomocz i zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi/azotemia), zatrzymanie moczu, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Bardzo rzadko:	zaburzenia seksualne/zaburzenia erekcji, zaburzenia spermatogenezy (ze zmniejszoną ilością nasienia i (lub) ruchliwością plemników)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy (z powodu indukcji enzymów wątrobowych), zazwyczaj niepowiązane klinicznie
Często:	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Niezbyt często:	zwiększenie stężenia aminotransferaz
Bardzo rzadko:	zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi. Nieprawidłowe wyniki czynności tarczycy: zmniejszenie stężenia L-tyroksyny (wolna tyroksyna, tyroksyna, trijodotyronina) oraz zwiększenie we krwi hormonu stymulującego tarczycę, zwykle bez objawów klinicznych, zwiększenie stężenia prolaktyny we krwi

* W niektórych krajach azjatyckich także raportowany jako rzadko występujący. Patrz także punkt 4.4.

Dodatkowe działania niepożądane produktu leczniczego na podstawie doniesień spontanicznych (częstość nieznaną)

Informacje o niżej wymienionych działaniach niepożądanych pochodzą z doniesień spontanicznych lub opisów przypadków w literaturze, po wprowadzeniu produktu leczniczego Tegretol do obrotu. Ponieważ działania te zostały zgłoszone dobrowolnie, w populacji o nieznannej wielkości, nie można rzetelnie oszacować częstości ich występowania i dlatego zostały one sklasyfikowane jako działania niepożądane z nieznaną częstością występowania. Działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów narządowych MedDRA. W obrębie każdej grupy działania niepożądane wymieniono poczynając od najcięższych.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Reaktywacja zakażenia człowieka herpeswirusem 6

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niewydolność szpiku kostnego

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Upadki (towarzyszą one wywołanej przez stosowanie produktu leczniczego Tegretol ataksji, zawrotom głowy, senności, niedociśnieniu, zaburzeniom świadomości, sedacji) (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu nerwowego

Uspokojenie polekowe, zaburzenia pamięci

Zaburzenia żołądka i jelit

Zapalenie jelita grubego

Zaburzenia układu immunologicznego

Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Ostra uogólniona krostkowica (AGEP), rogowacenie liszajowate, rozmiękanie paznokci

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Złamania

Badania diagnostyczne

Zmniejszenie gęstości kości

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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania dotyczą zazwyczaj ośrodkowego układu nerwowego, układu krążenia, układu oddechowego i działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zahamowanie ośrodkowego układu nerwowego, dezorientacja, zaburzenia świadomości, senność, pobudzenie, omamy, śpiączka; nieostre widzenie, niewyraźna mowa, zaburzenia wysławiania, oczopląs, ataksja, dyskineza, początkowo wzmoczenie odruchów, później ich osłabienie; drgawki, zaburzenia psychomotoryczne, drgawki kloniczne mięśni, hipotermia, rozszerzenie źrenic.

Układ oddechowy

Depresja oddechowa, obrzęk płuc.

Układ krążenia

Częstoskurcz, niedociśnienie, niekiedy nadciśnienie, zaburzenia przewodzenia z poszerzeniem zespołu QRS; utrata przytomności związana z zatrzymaniem czynności serca.

Układ pokarmowy

Wymioty, opóźnione opróżnianie żołądka, zmniejszenie perystaltyki jelit.

Układ mięśniowo-szkieletowy

Donoszono o przypadkach rabdomiolizy w połączeniu z toksycznością karbamazepiny.

Czynność nerek

Zatrzymanie moczu, skąpomocz lub bezmocz; zatrzymanie płynów, zatrucie wodne wskutek, zbliżonego do hormonu ADH, działania karbamazepiny.

Badania laboratoryjne

Hiponatremia, możliwa kwasica metaboliczna, możliwa hiperglikemia, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej w mięśniach.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka.

Początkowe leczenie zależy od stanu klinicznego pacjenta, którego należy hospitalizować. Należy oznaczyć stężenie karbamazepiny w osoczu w celu potwierdzenia zatrucia i oceny stopnia przedawkowania produktu leczniczego.

Usunięcie treści żołądkowej, płukanie żołądka i podanie węgla aktywnego. Opóźnienie usunięcia treści żołądkowej może spowodować opóźnione wchłanianie karbamazepiny i doprowadzić do nawrotu zatrucia podczas okresu powracania do zdrowia.

Należy podtrzymywać podstawowe czynności życiowe w oddziale intensywnej terapii, ze stałym monitorowaniem czynności serca i starannym wyrównywaniem zaburzeń elektrolitowych.

Zalecenia szczególne

Zalecana jest hemoperfuzja z aktywnym węglem. W wypadku 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; kod ATC: N03 AF01.

Pochodna dibenzoazepiny.

Mechanizm działania

Mechanizm działania karbamazepiny jest tylko częściowo poznany. Karbamazepina stabilizuje błony komórek nerwowych w przypadku nadpobudliwości, hamuje powtarzalne wyładowania neuronów oraz zmniejsza przeżywalność synaptyczną bodźców pobudzających. Wydaje się, że głównym działaniem karbamazepiny jest zapobieganie powtarzalnym wyładowaniom potencjałów zależnych od sodu w neuronach, które uległy depolaryzacji, przez warunkowaną zużyciem oraz napięciem blokadę kanałów sodowych.

Hamowanie uwalniania glutaminianów i stabilizacja błon neuronów mogą odpowiadać głównie za działanie przeciwpadaczkowe karbamazepiny, hamowanie szybkości obrotu dopaminy i noradrenaliny zaś może warunkować działanie karbamazepiny w manii.

Działanie farmakodynamiczne

Karbamazepina, jako lek przeciwpadaczkowy, jest skuteczna w napadach częściowych (prostych i złożonych), uogólnionych drgawkach toniczno-klonicznych oraz mieszanych postaciach typów napadów.

Z badań klinicznych u pacjentów z padaczką, w których stosowano produkt leczniczy Tegretol w monoterapii, pochodzą doniesienia (zwłaszcza z badań u dzieci i młodzieży) o działaniu psychotropowym włącznie ze znoszeniem niepokoju i stanów depresyjnych, jak również zmniejszeniem nadmiernej drażliwości i agresywności. W odniesieniu do wpływu na zdolności poznawcze i psychomotoryczne uzyskano wyniki wątpliwe lub negatywne, zależne również od zastosowanej dawki. W innych badaniach zaobserwowano korzystny wpływ na zdolność koncentrowania uwagi, procesy poznawcze lub zapamiętywanie.

Tegretol jako lek neurotropowy, jest skuteczny w wielu chorobach neurologicznych: np. zapobiega napadom bólu w idiopatycznym i wtórnym nerwobólu nerwu trójdzielnego. W alkoholowym zespole abstynencyjnym karbamazepina podnosi obniżony próg drgawkowy i zmniejsza objawy abstynencji (np. nadmierną pobudliwość, drżenie mięśniowe, zaburzenie chodu).

Tegretol jako lek psychotropowy, wykazywał skuteczność kliniczną w leczeniu zaburzeń afektywnych, tzn. w leczeniu ostrych zespołów maniakalnych oraz w terapii podtrzymującej psychoz maniakalno-depresyjnych (dwubiegunowych), kiedy stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z neuroleptykami, lekami przeciwdepresyjnymi lub litem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie karbamazepiny w postaci tabletek jest prawie całkowite, jednak przebiega dość wolno. W przypadku podania zawiesiny doustnej, średnie maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest w ciągu 2 godzin. Między podawanymi drogą doustną postaciami leku, nie ma klinicznie istotnych różnic, w ilości wchłoniętej substancji czynnej. Po podaniu doustnym dawki 400 mg karbamazepiny (tabletki), średnie maksymalne stężenie niezmięnionej substancji czynnej w osoczu wynosi około 4,5 mikrograma/ml.

Stężenie karbamazepiny w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu około 1 do 2 tygodni.

W indywidualnych przypadkach czas ten zależy od autoindukcji przez karbamazepinę, heteroindukcji przez inne leki indukujące enzymy, stanu pacjenta przed rozpoczęciem leczenia, dawkowania oraz czasu trwania leczenia.

Stężenia karbamazepiny w osoczu w stanie stacjonarnym, uznawane jako „zakres terapeutyczny”, wykazują znaczne różnice indywidualne: u większości pacjentów odnotowano stężenia w zakresie 4 do 12 mikrogramów/ml, co odpowiada wartości 17 do 50 mikromoli/l. Stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny (czynnego farmakologicznie metabolitu): w przybliżeniu 30% stężeń karbamazepiny.

Spożycie pokarmu nie wpływa w istotny sposób na szybkość i zakres wchłaniania, bez względu na postać produktu leczniczego.

Dystrybucja

Zakładając, że wchłanianie karbamazepiny jest całkowite, względna objętość dystrybucji wynosi 0,8 do 1,9 l/kg mc.

Karbamazepina przenika przez barierę łożyskową.

Karbamazepina wiąże się z białkami osocza krwi w 70 do 80%. Stężenie niezmięnionej substancji w płynie mózgowo-rdzeniowym i ślinie odpowiada stężeniu niezwiązanej z białkami substancji w osoczu (20 do 30%). Stwierdzono, że stężenia w mleku kobiecym stanowią 25 do 60% odpowiednich stężeń w osoczu.

Metabolizm

Karbamazepina metabolizowana jest w wątrobie, gdzie głównym szlakiem metabolicznym jest biotransformacja do epoksydu. Powoduje to, że głównymi metabolitami jest pochodna 10,11-trans-diolowa i jej glukuronid. Ustalono, że cytochrom P450 3A4 jest głównym izoenzymem odpowiedzialnym za powstanie 10,11-epoksydu karbamazepiny z karbamazepiny. Enzymem odpowiedzialnym za powstawanie pochodnej 10,11-trans-diolowej z 10,11-epoksydu karbamazepiny jest ludzka mikrosomalna hydrolaza epoksydowa. Innym metabolitem tej przemiany, lecz o mniejszym znaczeniu, jest 9-hydroksymetylo-10-karbamoiloakrydan. Po jednorazowym, doustnym podaniu karbamazepiny, około 30% dawki wykrywa się w moczu w postaci produktów końcowych szlaku przemiany epoksydowej. Inne ważne szlaki metaboliczne karbamazepiny prowadzą do powstania różnych związków monohydroksylowanych oraz N-glukuronidu karbamazepiny wytwarzanego przez UGT2B7.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji niezmienionej karbamazepiny, po jednorazowym podaniu doustnym, wynosi przeciętnie 36 godzin, zaś po podaniu wielokrotnym wynosi jedynie 16 do 24 godzin (autoindukcja układu monooksygenazy wątrobowej), w zależności od czasu trwania leczenia. U pacjentów otrzymujących równocześnie inne leki indukujące enzymy wątrobowe (np. fenytoinę, fenobarbital) stwierdzono, że okres półtrwania wynosi przeciętnie 9 do 10 godzin.

Średni okres półtrwania w osoczu metabolitu, jakim jest 10,11-epoksyd, wynosi około 6 godzin po jednorazowym podaniu doustnym samego epoksydu.

Po jednorazowym przyjęciu doustnym dawki 400 mg karbamazepiny, 72% wydalone jest z moczem, a 28% z kałem. W moczu, około 2% dawki karbamazepiny występuje w postaci niezmienionej, a około 1% jako czynny farmakologicznie metabolit tj. 10,11-epoksyd.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci

Ze względu na zwiększoną eliminację karbamazepiny, w przypadku dzieci może być konieczne zastosowanie większych dawek karbamazepiny (w mg/kg mc.) niż u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, w porównaniu z młodymi dorosłymi, farmakokinetyka karbamazepiny nie ulega zmianie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, tolerancji miejscowej, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie pozwalają jednak wykluczyć teratogennego działania karbamazepiny u ludzi.

Rakotwórczość

W 2-letnim badaniu rakotwórczości karbamazepiny przeprowadzonym na szczurach wykazano zwiększoną częstość guzów komórek wątrobowych u samic i łagodnego guza jąder u samców. Nie istnieją jednak przesłanki, aby te odkrycia miały znaczenie dla terapii u ludzi.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na myszach, szczurach i królikach doustne podanie karbamazepiny podczas organogenezy prowadziło do wzrostu śmiertelności zarodków lub płodów oraz opóźnień wzrostu płodów po podaniu dawek dobowych związanych z występowaniem toksycznych działań na matkę (powyżej 200 mg/kg mc./dobę). Karbamazepina wykazywała działanie teratogenne w szeregu badań, zwłaszcza u myszy, jednak nie miała takiego działania lub wykazywała jedynie nieznaczne działanie teratogenne po podaniu dawek istotnych dla ludzi. W badaniu wpływu karbamazepiny na reprodukcję szczurów potomstwo karmione mlekiem matki wykazywało zmniejszony przyrost masy ciała, gdy matka otrzymywała dawki na poziomie 192 mg/kg mc./dobę.

Płodność

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów otrzymujących karbamazepinę występował zanik jąder i brak spermatogenezy, związane z podawaniem leku. Margines bezpieczeństwa dla tego działania nie jest znany.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Makrogolu 400 stearynian,
sacharyna sodowa,
hydroksyetyloceluloza
celuloza mikrokrystaliczna,
sorbitol ciekły niekrystalizujący,
glikol propylenowy,
metylu parahydroksybenzoesan,
propylu parahydroksybenzoesan,
kwas sorbowy,
aromat karmelowy 52929 A,
woda oczyszczona.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 30°C, chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła zamknięta zakrętką polipropylenową lub polietylenową, zawierająca 100 ml lub 250 ml zawiesiny doustnej, w tekturowym pudełku. Miarka 5 ml dołączona do opakowania.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3419

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

08.12.1994/ 28.02.2000/ 01.04.2005/10.07.2008/22.08.2013

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

03/2018