

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Biston 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje carbamazepinum 200 mg.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílá, kulatá tableta s půlicí rýhou na jedné straně.
Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba epileptických záchvatů, především parciálních (fokálních) a parciálních s komplexní symptomatologií (psychomotorických, temporálních).
- Léčba neepileptických záchvatových stavů při sclerosis multiplex (tonických záchvatů, záchvatových poruch řeči a chůze, dysestézií).
- Léčba esenciálních neuralgií (n. trigeminus, n. glossopharyngeus) a některých typů sekundárních neuralgií, např. postherpetických. Léčba bolestivých stavů při poškození periferních nervů následkem diabetu (diabetická neuropatie) a jiných metabolických neuropatií.
- Centrální diabetes insipidus.
- Profylaxe periodicky probíhající bipolární afektivní poruchy, hlavně v případech intolerance lithiových solí.
- Prevence i léčba záchvatů při abstinčních příznacích u alkoholismu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování je individuální, optimální je dosažení příznivého efektu léčby při co nejnížší možné dávce přípravku.

Epilepsie

Dospělí a dospívající

Úvodní dávkou je 100-200 mg denně a postupně se dávka pomalu zvyšuje až do dosažení účinku, většinou při dávce 600-1600 mg denně.

U pacientů ve věku 12-15 let nesmí denní dávka karbamazepinu překročit 1 000 mg.

U pacientů ve věku 16-18 let nesmí denní dávka karbamazepinu překročit 1 200 mg.

U dospělých je maximální denní dávka 1600 mg karbamazepinu. Celková denní dávka se podává ve 2-4 dílčích dávkách.

Pediatrická populace

Dětem do 3 let se karbamazepin nedoporučuje podávat vzhledem k nedostatku klinických zkušeností. U dětí od 3 do 6 let se léčba zahajuje dávkou 10-20 mg/kg/den, rozdělenou do 2 až 3 dílčích dávek. Dávka se postupně zvyšuje o maximálně 100 mg denně v týdenních intervalech, v závislosti na terapeutickém efektu a toleranci přípravku. Obvykle se podává 200-400 mg denně. Celková denní dávka nesmí překročit 400 mg, resp. 35 mg/kg/den.

U dětí ve věku 6 až 12 let se léčba zahajuje dávkou 100 mg 2× denně první den; dávka se postupně zvyšuje o 100 mg/den v týdenních intervalech až do dosažení optimální dávky. Obvykle se podává 400-800 mg/den. Maximální denní dávka je 1 000 mg karbamazepinu.

Celková denní dávka se podává ve 3 až 4 dílčích dávkách.

Dávkování v ostatních indikacích pro dospělé a dospívající

Akutní projevy neuralgie trigeminu a jiné neuralgiformní bolesti

Úvodní dávkou je 100-200 mg denně, která se postupně zvyšuje, účinku je dosaženo většinou při dávkách 200-800 mg denně, někdy je však nutné zvýšení až na 1 200 mg denně. Po dosažení léčebného účinku se dávka sníží na nejnižší možnou, která má dostatečný účinek na ovlivnění bolesti. U neuralgie trigeminu lze zkusit po určité době dávku dále snížit až vysadit vzhledem k remitentnímu průběhu neuralgických bolestí (profylaktické podávání se v tomto případě nedoporučuje).

Antidiuretické dávkování (diabetes insipidus)

Podává se 300-600 mg denně v monoterapii nebo 200-400 mg denně v kombinaci s jinými antidiuretickými přípravky.

Bipolární afektivní porucha

Iniciálně se podává 200-400 mg denně v několika dílčích dávkách, dávka se postupně zvyšuje v týdenních intervalech podle klinické odezvy a tolerance; maximální denní dávka je 1 600 mg.

U pacientů s renální insuficiencí musí být dávky upraveny: při glomerulární filtraci nižší než 10 ml/min a u dialyzovaných pacientů se podává 75 % obvyklé denní dávky.

Celková denní dávka má být rozdělena do 2-4 dílčích dávek. Léčba je vždy dlouhodobá. Přípravek se užívá během jídla, zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny (nejlépe čisté vody). Užívání se nesmí náhle přerušit.

Před zahájením léčby by měli být pacienti čínského (národnosti Han) a thajského původu, pokud je to možné, geneticky vyšetřeni na přítomnost HLA-B*1502, neboť přítomnost této alely silně předurčuje riziko závažného s karbamazepinem spojeného Stevensova-Johnsonova syndromu (informace o genetických testech a kožních reakcích viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Biston se nesmí podávat:

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;

- pacientům s poruchami funkce jater, kostní dřeně, těžkými poruchami funkce ledvin a poruchami převodního systému srdce;
- pacientům s anamnézou jaterní porfyrie (např. při akutní intermitentní porfyrii, profyria variegata, porfyria cutanea tarda);
- současně s inhibitory MAO a 14 dní po jejich vysazení (viz bod 4.5).

Přípravek Biston se nesmí užívat k léčbě absencí (atypických nebo generalizovaných), atonických a myoklonických epileptických záchvatů.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pouze po zvážení poměru rizika a prospěchu a při pravidelném sledování může být přípravek podáván u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, při poruchách funkce jater, ledvin a při glaukomu. U dětí do 6 let léčba karbamazepinem vyžaduje zvýšenou opatrnost. Karbamazepin se nemá podávat pacientům s precitlivělostí na tricyklická antidepresiva a pacientům, kteří současně užívají lithium.

K bezpečnému užívání přípravku je nutné vyšetření krevního obrazu (KO) a jaterních funkcí před zahájením léčby a v průběhu léčby: KO - první měsíc 1 x týdně, později 1 x měsíčně, jaterní testy - při normálním nálezu každé 3-4 měsíce, při patologickém nálezu v kratších intervalech.

Při zjištění příznaků narušené krvevotvorby, při progresi klinických symptomů provázejících leukémii, při kožních alergických reakcích a při zřetelném zhoršení jaterních funkcí je nutné karbamazepin vysadit. Náhlé vysazení nebo převedení na jiné antiepileptikum se provádí pod clonou barbiturátů nebo diazepamu.

Ke zvýšení bezpečnosti a nastavení nejnižší účinné dávky jsou vhodné kontroly plazmatické hladiny karbamazepinu (lékové monitorování). Terapeutické rozmezí karbamazepinu je 4-12 mg/l, tj. 17-50 mikromol/l, u neuralgií je účinek dosahován při koncentraci 5-18 mg/l, tj. 21-76 mikromol/l. Pro vznik nežádoucích účinků se předpokládá jako hraniční hodnota plazmatické koncentrace cca 8-9 mg/l, tj. 35-39 mikromol/l.

Při užívání karbamazepinu mohou být v laboratorních testech změněny parametry funkcí štítné žlázy. Během užívání přípravku platí zákaz konzumace alkoholických nápojů.

V průběhu užívání přípravku je zvýšené riziko vzniku fotosenzitivní reakce na kůži, doporučuje se proto vyhnout působení přímého slunečního záření, nosit ochranný oděv a používat lokální přípravky s ochranným faktorem proti UVA a UVB záření. V průběhu léčby nepoužívat "horské slunce" ani solárium.

Sebevražedné myšlení či chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u karbamazepinu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc.

Kožní nežádoucí účinky

V průběhu léčby karbamazepinem byly hlášeny závažné a někdy fatální kožní nežádoucí účinky, včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). Frekvence výskytu těchto nežádoucích účinků se v zemích s převahou kavkazského etnika odhaduje na 1-6 z

10 000 nových uživatelů, zatímco v některých asijských zemích se odhaduje asi 10krát vyšší riziko. Je stále více důkazů o roli různých HLA alel v predispozici pacientů k imunitně zprostředkovaným nežádoucím účinkům (viz bod 4.2).

Hematologické reakce

Užívání karbamazepinu by mělo být taktéž přerušeno, pokud se objeví známky útlumu kostní dřeně.

Alela HLA-B*1502- čínská (národnost Han), thajská a ostatní asijské populace

Bylo prokázáno, že přítomnost HLA-B*1502 u jedinců čínského (národnost Han) či thajského původu léčených karbamazepinem je silně spojená s rizikem výskytu závažných kožních nežádoucích účinků známých pod pojmem Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS). Prevalence alely HLA-B*1502 je v čínské (národnost Han) či thajské populaci okolo 10 %. Pokud je to možné, měli by být tito jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem (viz bod 4.2). Jestliže je test pozitivní, neměla by být léčba karbamazepinem započata, pokud je jiná terapeutická možnost. Pacienti, u kterých je test na přítomnost HLA-B*1502 negativní, mají malé riziko SJS, ačkoliv se ve velmi vzácných případech může objevit.

Existují údaje, které naznačují zvýšení rizika výskytu závažných nežádoucích účinků zahrnujících Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) spojených s užíváním karbamazepinu v jiných asijských populacích. Vzhledem k prevalenci této alely u jiných asijských populací (např. nad 15 % na Filipínách a v Malajsii) lze zvážit genetické testování na přítomnost alely HLA-B*1502 i u jiných rizikových populací.

Prevalence alely HLA-B*1502 je zanedbatelná např. v evropské, africké, hispánské populaci a také u Japonců a Korejců (<1 %).

Alela HLA-A*3101 evropská a japonská populace

Existují údaje, které naznačují, že přítomnost alely HLA-A*3101 je spojena se zvýšeným rizikem karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků, včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), léky vyvolané vyrážky s eozinofilii (DRESS) nebo méně závažné akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky u Evropanů a Japonců (viz bod 4.8).

Frekvence výskytu alely HLA-A*3101 se mezi etnickými populacemi značně liší. V evropské populaci má alela HLA-A*3101 prevalenci 2-5 % a v japonské populaci kolem 10 %.

Přítomnost alely HLA-A*3101 může zvyšovat riziko karbamazepinem indukovaných kožních nežádoucích účinků (většinou méně závažných) z 5 % v běžné populaci na 26 % u pacientů evropského původu, zatímco její absence může riziko snížit z 5 % na 3,8 %.

K dispozici nejsou dostatečná data, která by podporovala doporučení screeningu alely HLA-A*3101 před zahájením léčby karbamazepinem.

Pokud je o pacientech evropského nebo japonského původu známo, že jsou pozitivní na přítomnost alely HLA-A*3101, může se použití karbamazepinu zvážit v případech, kdy benefit převažuje nad rizikem.

Riziko Stevensova-Johnsonova syndromu a toxické epidermální nekrolýzy

- Byly hlášeny život ohrožující kožní reakce Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN) po použití karbamazepinu.

- Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby.
- Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba karbamazepinem má být přerušena.
- Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušení léčby je spojeno s lepší prognózou.
- Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití karbamazepinu, karbamazepin nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

Hypersenzitivita

Karbamazepin může vyvolat reakce z přecitlivělosti, zahrnující léky vyvolanou vyrážku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), reaktivaci HHV6 spojenou s DRESS a opožděnou multiorgánovou hypersenzitivní poruchou s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfomem, artralgií, leukopenií, eozinofilií, hepatosplenomegalií, abnormálními testy jaterních funkcí a syndromu mizejících žlučových cest (destrukce a mizení intrahepatálních žlučových cest), které se mohou objevit v různých kombinacích. Ostatní orgány mohou být rovněž ovlivněny (např. plíce, ledviny, pankreas, myokard, tračník) viz bod 4.8.

Obecně platí, že pokud se objeví známky nebo příznaky reakce z přecitlivělosti, karbamazepin má být okamžitě vysazen.

Pacienti, kteří byli vystaveni reakci z přecitlivělosti na karbamazepin, mají být informováni, že u 25 až 30 % z nich se mohou objevit reakce z přecitlivělosti na oxkarbazepin.

Zkřížená hypersenzitivita se může objevit mezi karbamazepinem a fenytoinem.

Endokrinní účinky

U žen užívajících karbamazepin spolu s hormonální antikoncepcí bylo hlášeno krvácení z průniku. Spolehlivost hormonálních kontraceptiv může být karbamazepinem nepříznivě ovlivněna a ženám ve fertilním věku má být doporučena alternativní forma antikoncepce.

Pacientky užívající karbamazepin a vyžadující hormonální antikoncepci mají užívat přípravek obsahující ne méně než 50 µg estrogeneru, nebo má být zváženo použití alternativní nehormonální metody antikoncepce.

Hyponatremie

U karbamazepinu je znám výskyt hyponatremie. U pacientů s již existující poruchou funkce ledvin spojenou s nízkou hladinou sodíku nebo u pacientů léčených současně jinými sodík snižujícími léky (např. diuretika, léčivé přípravky spojené s nepřiměřenou sekrecí ADH), má být před zahájením léčby karbamazepinem změřena hladina sodíku v krvi. Následně by hladina sodíku v krvi měla být měřena přibližně dva týdny a poté v měsíčních intervalech po dobu prvních tří měsíců léčby, nebo podle klinické potřeby. Tyto rizikové faktory se mohou zvláště uplatnit u starších pacientů. Pokud je hyponatremie zpozorována, je restrikce vody důležitým měrným faktorem, pokud je klinicky indikována.

Anticholinergní efekt

Karbamazepin vykazuje mírnou anticholinergní aktivitu. Pacienti se zvýšeným nitroočním tlakem a retencí moči by proto měli být v průběhu léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.8).

Ženy ve fertilním věku

Karbamazepin může při podávání těhotné ženě způsobit poškození plodu. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko závažných kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu (viz bod 4.6).

Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky.

Ženy ve fertilním věku musí být informovány v plném rozsahu o možných rizicích pro plod, pokud užívají karbamazepin v těhotenství.

Před zahájením léčby karbamazepinem u ženy ve fertilním věku se musí zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce, a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce (viz body 4.5 a 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být informovány o nutnosti poradit se s lékařem v případě plánování těhotenství, aby se před početím a před vysazením antikoncepce zvážilo převedení na alternativní léčbu (viz bod 4.6).

Ženy ve fertilním věku musí být poučeny, aby v případě, že užívají karbamazepin a otěhotní nebo se domnívají, že mohou být těhotné, ihned kontaktovaly svého lékaře.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) je hlavním enzymem katalyzujícím tvorbu aktivního metabolitu karbamazepin-10,11 epoxidu. Současné podání inhibitorů CYP3A4 může mít za následek zvýšení plazmatické koncentrace karbamazepinu a tím i výskyt nežádoucích účinků. Současné podání induktorů CYP3A4 může zvýšit rychlost metabolismu karbamazepinu, což má za následek snížení jeho hladiny v plazmě a tím i snížení terapeutického účinku.

Obdobně, vysazení CYP3A4 induktorů může snížit rychlost metabolismu karbamazepinu, což může vést ke zvýšení hladiny karbamazepinu v plazmě.

Karbamazepin je silný induktor CYP3A4 a dalších jaterních enzymových systémů fáze I a fáze II. Může proto snižovat plazmatické koncentrace současně podávaných přípravků, které se metabolizují prostřednictvím CYP3A4 indukcí jejich metabolismu.

Indukcí hepatálních enzymů může být oslaben účinek některých léků, které jsou metabolizovány játry, např. dalších antiepileptik, hormonálních kontraceptiv, perorálních antikoagulancií (deriváty kumarinu), chinidinu, některých antibiotik (doxycyklin), kortikoidů, theofylinu a tricyklických antidepresiv. Ženám ve fertilním věku má být během léčby karbamazepinem doporučena alternativní metoda antikoncepce (viz bod 4.4).

Porucha metabolismu karbamazepinu a tím zvýšení jeho plazmatické koncentrace byla zjištěna při současné terapii antagonisty kalcia (verapamil, diltiazem), dextropropoxyfenem, viloxazinem, isoniazidem a makrolidovými antibiotiky.

Plazmatická koncentrace karbamazepinu se též může zvýšit při současném podávání cimetidinu.

Látky, které mohou zvýšit plazmatické hladiny aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu:
Jelikož zvýšené hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu v plazmě mohou vyvolat nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost, ataxii, diplopii), dávkování přípravku Biston je třeba odpovídajícím způsobem upravit a/nebo sledovat plazmatické hladiny při souběžném užívání s těmito látkami: antiepileptika: fenytoin, progabid, kyselina valproová, valnoktamid, valpromid, primidon, brivaracetam.

Současné užití karbamazepinu a lithia může vést k reverzibilním neurotoickým reakcím. Karbamazepin se nesmí podávat současně s inhibitory MAO, ani 14 dnů po jejich ukončeném podávání. Karbamazepin snižuje toleranci alkoholu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Riziko související s antiepileptiky obecně

Všem ženám ve fertilním věku léčeným antiepileptiky musí být poskytnuta odborná lékařská doporučení týkající se potenciálních rizik pro plod způsobených jak epileptickými záchvaty, tak léčbou antiepileptiky, a to zejména ženám plánujícím těhotenství a těhotným ženám.

Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby antiepileptiky (AED), protože to by mohlo vést k epileptickým záchvatům, které by mohly mít závažné následky pro ženu i nenarozené dítě.

Při léčbě epilepsie v těhotenství se upřednostňuje monoterapie, kdykoli to je možné, protože léčba několika AED může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie, v závislosti na společně podávaných AED.

Rizika související s karbamazepinem

Přípravek Biston prochází u člověka placentou. Prenatální expozice karbamazepinu může zvýšit riziko kongenitálních malformací a dalšího nepříznivého ovlivnění vývoje plodu. U člověka je expozice karbamazepinu v těhotenství spojena s 2- až 3krát vyšší frekvencí závažných malformací než u běžné populace, kde je frekvence 2–3 %. U potomků žen, které užívaly karbamazepin v těhotenství, byly hlášeny malformace, jako jsou defekty neurální trubice (spina bifida), kraniofaciální defekty, jako je rozštěp rtu/patra, kardiovaskulární malformace, hypospadie, hypoplazie prstů a další anomálie týkající se různých tělesných systémů. S ohledem na tyto malformace se doporučují specializované předporodní kontroly. U dětí narozených ženám s epilepsií, které v těhotenství užívaly karbamazepin samostatně nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky (AED), byly hlášeny poruchy vývoje nervového systému. Studie týkající se rizika poruch vývoje nervového systému u dětí vystavených karbamazepinu během těhotenství jsou protichůdné a riziko nelze vyloučit.

Karbamazepin se může používat v těhotenství pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu o rizicích spjatých s užíváním karbamazepinu v těhotenství a dostatečně jim porozumět.

Důkazy naznačují, že riziko malformací může být u karbamazepinu závislé na dávce. Pokud po důkladném posouzení rizik a přínosů není vhodná žádná alternativní možnost léčby a léčba karbamazepinem pokračuje, má být použita monoterapie a nejnižší účinná dávka karbamazepinu a doporučuje se monitorovat plazmatické hladiny. Plazmatickou koncentraci lze udržovat na dolní úrovni terapeutického rozmezí 4 až 12 mikrogramů/ml za předpokladu, že kontrola záchvatů je zachována.

Pokud žena plánuje otěhotnět, musí se vyvinout veškeré úsilí k převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před vysazením antikoncepce. Pokud žena během užívání karbamazepinu otěhotní, musí být odeslána ke specialistovi, který přehodnotí léčbu karbamazepinem a zváží alternativní možnosti léčby.

Monitorování a prevence

Je známo, že v průběhu těhotenství dochází k nedostatku kyseliny listové. U některých antiepileptik, jako je karbamazepin, bylo hlášeno snížení hladiny folátu v séru. Tento nedostatek může přispívat ke zvýšení incidence vrozených vad u potomků léčených epileptik. Před a v průběhu těhotenství se doporučuje doplňovat kyselinu listovou.

Za účelem prevence poruch krvácivosti u potomků se také doporučuje podávat matce v posledních týdnech těhotenství a poté i novorozencům vitamin K1.

U novorozence

V několika případech se u novorozence objevily křeče a/nebo dechový útlum spojené s užíváním karbamazepinu a jiných antiepileptik matkou. Po užívání karbamazepinu matkou bylo také hlášeno několik případů zvracení, průjmu a/nebo sníženého příjmu mléka novorozencem. Tyto reakce mohou být způsobeny neonatálním syndromem z vysazení.

Kojení

Karbamazepin přechází do mateřského mléka; koncentrace karbamazepinu v mateřském mléce a v plazmě kojence může dosáhnout až 60 % koncentrace karbamazepinu v plazmě matky. Existuje proto možnost vzniku nežádoucích účinků u kojenců. Ženy užívající karbamazepin mohou kojít své děti za předpokladu, že u dítěte bude sledován výskyt možných nežádoucích účinků (např. nadměrná spavost, alergické kožní reakce). Byly hlášeny případy cholestatické hepatitidy u novorozenců vystavených karbamazepinu během prenatálního období anebo během kojení. Proto u kojených dětí matek léčených karbamazepinem mají být pečlivě sledovány hepatobiliární nežádoucí účinky.

Ženy ve fertilním věku

Karbamazepin se může používat u žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud se po pečlivém zvážení vhodných alternativních možností léčby má za to, že potenciální přínos převáží nad riziky. Žena musí být informována v plném rozsahu a dostatečně porozumět riziku možného poškození plodu při užívání karbamazepinu v těhotenství, a o tom, jak je důležité plánovat případné těhotenství. U žen ve fertilním věku se musí před zahájením léčby karbamazepinem zvážit provedení těhotenského testu.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a dva týdny po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Vzhledem k indukci enzymů může karbamazepin způsobit selhání terapeutického účinku hormonální antikoncepce (viz bod 4.5), a proto ženy ve fertilním věku musí být poučeny o používání dalších účinných metod antikoncepce. Musí se používat alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (jako je nitroděložní tělísko) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce včetně bariérové metody. Při výběru metody antikoncepce se musí u každého případu posuzovat individuální okolnosti a do diskuse zapojit i pacientku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Při užívání tohoto přípravku může být značně ovlivněna schopnost reagovat a to především na počátku léčby nebo při úpravě dávkování. Opatrnosti je proto třeba při řízení, obsluze strojů apod. Lékař proto musí individuálně posoudit, zda je pacient schopen tuto činnost vykonávat.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se mohou vyskytovat především na začátku léčby nebo při vyšších dávkách. Nežádoucím účinkům při zahájení léčby je možno předejít nebo je zmírnit pomalým postupným zvyšováním dávky. Vzniklé nežádoucí účinky ustupují většinou do týdne po snížení dávky.

V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky karbamazepinu rozdělené do skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Není známo	Reaktivace lidského herpes viru 6
Poruchy krve a lymfatického systému*	Velmi časté	Leukopenie
	Časté	Eozinofilie Trombocytopenie

	Vzácné	Leukocytóza Lymfadenopatie
	Velmi vzácné	Agranulocytóza Aplastická anemie Pancytopenie Anemie Megaloblastová anemie Retikulocytóza Hemolytická anemie
	Není známo	Útlum kostní dřeně
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Ataxie Závrať Somnolence
	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Mimovolní pohyby (dyskineze) Nystagmus
	Vzácné	Okohybná porucha Porucha řeči (dysartrie) Choreoatetóza Periferní neuropatie
	Velmi vzácné	Aseptická meningitida s myoklonem a periferní eozinofilií Neuroleptický maligní syndrom Poruchy chuti
	Není známo	Poruchy rovnováhy
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Alergické reakce
	Vzácné	Opožděná hypersenzitivní reakce s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, hepatosplenomegalií a artralgii ***
	Velmi vzácné	Angioedém
Endokrinní poruchy	Časté	Edém Retence tekutin Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyponatremie**
	Vzácné	Deficit folátu Ztráta chuti k jídlu
	Není známo	Hyperamonemie
Psychiatrické poruchy	Vzácné	Agitovanost Halucinace Deprese Neklid Agrese Stav zmatenosti
	Velmi vzácné	Poruchy libida
	Není známo	Poruchy myšlení

Poruchy oka	Časté	Diploidie Porucha akomodace
	Velmi vzácné	Konjunktivitida Zkalení čočky
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Porucha sluchu (např. hyperakuze, tinitus)
Srdeční poruchy	Vzácné	Změny krevního tlaku Poruchy srdečního rytmu
	Velmi vzácné	Selhání srdce s kongescí Zhoršení projevů ischemické choroby srdeční
Cévní poruchy	Velmi vzácné	Oběhový kolaps Tromboflebitida Tromboembolismus
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zvracení
	Časté	Sucho v ústech
	Vzácné	Bolest břicha
	Velmi vzácné	Glositida Stomatitida Pankreatitida
	Není známo	Poruchy gastrointestinální motility
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida Syndrom mizejících žlučových žloutenka
	Velmi vzácné	Jaterní selhání
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Alergické kožní reakce
	Méně časté	Exfoliativní dermatitida Erythrodermie
	Velmi vzácné	Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza (TEN) Fotosenzitivní reakce Erythema multiforme a nodosum Porucha pigmentace Purpura Vypadávání vlasů
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Vzácné	Svalová slabost Syndrom podobný lupusu
	Velmi vzácné	Křeče Porucha metabolismu kostí ojedinele vedoucí až k osteomalácii/osteoporóze
	Není známo	Zlomeniny

Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné	Tubulointersticiální nefritida Renální selhání Renální poškození (oligurie, proteinurie, albuminurie, hematurie a azotemie) Retence moči Časté močení
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	Sexuální dysfunkce Impotence
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava Malátnost
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení jaterních enzymů
	Velmi vzácné	Nitrooční tlak zvýšený Abnormální testy štítné žlázy (obvykle bez klinických manifestací) Zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů Prolaktin v krvi zvýšený
	Není známo	Snížení kalcia v séru

* Při poruchách krve tvorby spojených s alergickými kožními projevy a zvýšenou teplotou musí být léčba karbamazepinem ukončena.

** Karbamazepin může svým mírným antidiuretickým efektem vyvolat hyponatrémii, někdy spojenou se zvracením a bolestí hlavy.

*** Opožděná multiorgánová hypersenzitivita na podávaný lék s pyrexii, kožními vyrážkami, vaskulitidou, lymfadenopatií, poruchami podobnými lymfomu, artralgií, leukopenií, eozinofilii, hepatosplenomegalií a abnormálními hodnotami testů funkce jater v různých kombinacích. Mohou být postiženy i jiné orgány (plíce, ledviny, pankreas, myokard). Pokud nastanou reakce hypersenzitivity, má se léčba přerušit.

Přibývá důkazů o souvislosti mezi genetickými markery a výskytem kožních nežádoucích účinků, jako je Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN), léky vyvolaná vyrážka s eozinofilii (DRESS), akutní generalizovaná exantematozní pustulóza (AGEP) a makulopapulózní vyrážka. U japonských a evropských pacientů bylo hlášení těchto reakcí spojeno s užíváním karbamazepinu a přítomnosti alely HLA-A*3101. U pacientů čínského (národnost Han) a thajského původu a u některých dalších asijských populací byla prokázána silná souvislost mezi přítomností alely HLA-B*1502 a Stevensovým-Johnsonovým syndromem a toxickou epidermální nekrolýzou (pro více informací viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů dlouhodobě léčených karbamazepinem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým karbamazepin ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

4.9 Předávkování

Při předávkování se mohou objevit některé z následujících příznaků: závratě, ataxie, nauzea, zvracení, neklid, agitovanost, zmatenost, dyskineze, tremor, mydriáza, nystagmus, konvulze, cyanóza, epistotonus, změny krevního tlaku, poruchy vědomí až kóma.

Terapie předávkování je symptomatická. Monitorování dýchání, krevního tlaku, akce srdeční, teploty, jaterních a ledvinových funkcí a pupilárních reflexů je nutné provádět několik dnů. Vhodný je výplach žaludku s aplikací aktivního uhlí. Forsírovaná diuréza může urychlit odstranění karbamazepinu, dialýza je vhodná pouze u těžkého předávkování s renálním selháním. U malých dětí může pomoci výměnná transfuze.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptikum, ATC kód: N03AF01

Mechanismus účinku

Tricyklické antiepileptikum snižující aktivitu modulačních systémů thalamo-kortikálního a diencefalo-temporálního. Ovlivňuje amygdalo-hippokampový systém, což vysvětluje jeho příznivý antiepileptický i psychotropní účinek, týkající se především emocionální lability a deprese. Má též myorelaxační a analgetický účinek.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Karbamazepin se po perorálním podání resorbuje prakticky kompletně, ale relativně pomalu. Poločas resorpce má značnou interindividuální variabilitu a pohybuje se mezi 2-7 hodinami. Maximální plazmatické koncentrace se dosahují za 4 až 35 hodin, steady-state při dlouhodobém podávání za 2-8 dní. Korelace mezi dávkou karbamazepinu a jeho plazmatickou hladinou je slabá. Doporučená terapeutická plazmatická hladina se pohybuje u dospělých v rozsahu 20-50 mol/l.

Distribuce

V plazmě se karbamazepin váže u dospělých na proteiny v 70–80 %, u dětí v 55–59 %; jeho farmakologicky aktivní metabolit karbamazepin-10, 11-epoxid se váže ze 48–53 %.

Biotransformace

Dosud je známo 7 metabolitů karbamazepinu, z toho karbamazepin-10,11-epoxid má také antikonvulzivní účinek. Karbamazepin se metabolizuje v játrech, kde nejvýznamnější cestou biotransformace je epoxidace, během které vzniká 10, 11-transdiolový derivát a jeho glukuronid jako hlavní metabolity.

Cytochrom P4503A4 je hlavní izoenzym odpovědný za tvorbu karbamazepin-10,11 epoxidu z karbamazepinu. Enzymem zodpovědným za tvorbu 10, 11-transdiolového derivátu z karbamazepin-10,11-epoxidu je lidská mikrosomální epoxidová hydrolasa. 9-hydroxy-metyl-10-karbamoyl akridin je minoritní metabolit spojený s touto cestou. Po jednorázové perorální dávce karbamazepinu se 30 % objeví v moči jako výsledné produkty epoxidového metabolismu.

Další významné transformační procesy karbamazepinu vedou k různým monohydroxy sloučeninám a k N-glukuronidu karbamazepinu, který vzniká pomocí UGT2B7.

Eliminace

Poločas vylučování je po jednorázovém podání kolem 40 hodin, při dlouhodobějším podávání se v důsledku indukce enzymatických systémů zkracuje asi o 50 %. Močí se vylučuje 70 % metabolitů karbamazepinu, zbytek střevním traktem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Perorální LD 50 u myši je 1 100 – 3 750 mg/kg tělesné hmotnosti, u potkanů 3 850 – 4 025 mg/kg, u králíků 1 500 – 2 680 mg/kg a u morčat 920 mg/kg tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

koloidní bezvodý oxid křemičitý
kukuřičný škrob
želatina
kyselina stearová
glycerol 85%
magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření je 3 měsíce, pokud je přípravek uchováván při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původní dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla uzavřená plastovým šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, krabička.

Velikost balení: 50 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/028/75-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 10. 1975

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 3. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 2. 2022