

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neurotop retard 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 300 mg karbamazepinu. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním

Neurotop retard 300 mg: bílé až slabě nažloutlé kulaté ploché tablety s čtvrticí rýhou na jedné straně. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba epilepsie (parciální záchvaty s komplexní i simplexní symptomatologií, grand mal, smíšené formy epilepsie, epilepsie s doprovodnou psychickou symptomatologií).
- Léčba mánie a profylaxe bipolárních afektivních poruch
- Neuralgie trigeminu a glossopharyngeu
- Diabetická neuropatie
- Centrální diabetes insipidus
- Syndrom odnětí alkoholu

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Epilepsie

Při léčbě epilepsie se karbamazepin má, pokud je to možné, užívat v monoterapii.

Dávkování se určuje na základě kontroly záchvatů, v úvahu je třeba vzít rozvoj intolerance.

Vysvětlení nedostatečné kontroly záchvatů nebo rozvoje intolerance může poskytnout zjištění plasmatické koncentrace, zda je hladina v terapeutickém rozmezí nebo mimo něj. Toto je užitečné zejména v případě kombinované terapie nebo při přechodu na jinou lékovou formu (viz bod 4.4).

Terapeutická koncentrace karbamazepinu v plasmě se obvykle pohybuje v rozmezí 3-12 µg/ml (13-50 µmol/l), což odpovídá dávce 10-30 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

V případě, že je karbamazepin přidáván k již existující antiepileptické léčbě (kombinovaná terapie), přidání je třeba provádět postupně, při zachování nebo v případě potřeby i upravení dávky jiného antiepileptika.

V případě užívání karbamazepinu v lékové formě s prodlouženým uvolňováním je kolísání hladiny karbamazepinu výrazně sníženo. Zvyšuje se tak snášenlivost a kontrola záchvatů. Použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním je třeba zvážit také u pacientů, kteří užívají vysoké dávky a nesouvisle mají nežádoucí účinky jako je dvojité vidění, nauzea, vertigo a únava. Může být zapotřebí snížit dávku.

Dospělí, dospívající a děti od 12 let:

Počáteční dávka 2x denně 150 mg, po týdnu se dávka zvyšuje o 200 mg až do dosažení požadovaného účinku, dlouhodobá léčba 600-1600 mg, maximální denní dávka je 1600 mg pro dospělé, 1200 mg pro dospívající a 1000 mg pro děti od 12 let.

Děti od 6 do 12 let:

Obvyklá dávka je 15-25 mg/kg/den, počáteční dávka je 2x denně 100 mg, po týdnu se dávka zvyšuje o 100 mg, dlouhodobá léčba je 400-800 mg, maximální denní dávka je 800 mg.

Děti od 1 do 6 let:

Obvyklá dávka je 10-20 mg/kg/den, dlouhodobá léčba 250-350 mg, maximální denní dávka je 400 mg.

Pediatrická populace

Přípravky nejsou vhodné pro děti do 1 roku (síla 300 mg) z důvodu lékové formy a síly přípravku.

Dávkování v ostatních indikacích pro dospělé:

Neuralgie trigeminu

Počáteční dávka je 300 mg/den, která se postupně zvyšuje až k ústupu bolestí, po zklidnění se snižuje na nejnižší účinnou dávku.

Diabetická neuropatie, diabetes insipidus centralis

2x denně 300 mg

Léčba manie a profylaxe bipolární afektivní poruchy

Dávkové rozpětí je 300 až 1500 mg/den, obvykle se podává 600 mg denně rozdělených do dvou dílčích dávek.

Syndrom odnětí alkoholu

2x denně 300 mg, v těžších případech je možné v prvních dnech dávku zvýšit až na 1200 mg. Odstup mezi dávkami je 12 hodin, léčba je vždy dlouhodobá.

Při glomerulární filtraci nižší než 10 ml/min a u dialyzovaných pacientů se podává 75 % obvyklé denní dávky.

Pacienti čínského (národnost han) a thajského původu

Před zahájením léčby mají být pacienti čínského (národnost 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).

Zvláštní skupiny pacientů

U pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami, s poruchou funkce jater a u starších pacientů může být zapotřebí snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

Zdá se, že absorpce a clearance karbamazepinu není ovlivněna poruchou funkce ledvin. Hemodialýza má malý vliv na plasmatickou koncentraci karbamazepinu. Není třeba upravovat dávku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost karbamazepinu u dětí a dospívajících s neepileptickou indikací nebyla stanovena. Proto se použití karbamazepinu u těchto indikací u pediatrické populace do 18 let nedoporučuje.

Ukončení terapie/přerušení terapie

Při ukončování terapie karbamazepinem se musí dávka po delší dobu postupně snižovat. Náhlé vysazení karbamazepinu může vést k záchvatům.

Pokud je třeba u pacientů s epilepsií vysadit karbamazepin náhle, přechod na jiné antiepileptikum musí proběhnout pod ochranou jiného vhodného léčivého přípravku (např. i.v., rektální podání diazepamů nebo i.v. podání fenytoinu).

Způsob podání

Perorální podání.

Léčba se zahajuje nízkou dávkou a poté se postupně titruje nahoru do dosažení optimální udržovací dávky, která je vhodná pro daného pacienta.

Tablety se zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny během jídla nebo po jídle.

Tablety lze rozdělit bez ztráty jejich prodlouženého účinku a lze je také rozpustit v různých nápojích (jedna sklenice vody, čaje, pomerančového džusu nebo mléka, ale ne v grapefruitovém džusu, viz bod 4.5 a 5.2). Roztok je třeba vypít ihned po přípravě.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Atrioventrikulární blok
- Útlum kostní dřeně
- Jaterní porfyrie v anamnéze (např. akutní intermitentní porfyrie, porfyria variegata, porfyria cutanea tarda)
- Těžká porucha funkce jater
- Karbamazepin se nesmí užívat současně s inhibitory MAO ani 2 týdny po jejich vysazení (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecné doporučení

Karbamazepin se může užívat pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizika a za zvláštní kontroly:

- u pacientů s poruchou funkce srdce, jater nebo ledvin
- u pacientů s hematologickými reakcemi na jiné léčivé přípravky nebo u pacientů s hematologickými problémy v současnosti nebo v anamnéze
- po ukončení terapie karbamazepinem

- během těhotenství a v období kojení (viz bod 4.6)

S opatrností se karbamazepin musí užívat:

- při poruše metabolismu sodíku
- při myotonické dystrofii
- u pacientů, kteří užívají diuretika
- u pacientů s glaukomem
- u pacientů s absencemi nebo myoklonickými záchvaty, protože může navozovat nebo zvyšovat tento typ záchvatů.

Ačkoliv je vztah mezi dávkou a koncentrací karbamazepinu v plasmě a mezi plasmatickou koncentrací a klinickou účinností nebo snášenlivostí poměrně slabý, může být zapotřebí monitorovat plasmatickou koncentraci v následujících situacích:

- výrazné zvýšení četnosti záchvatů a ověření compliance pacienta
- v těhotenství a po porodu (viz bod 4.6)
- při léčbě dětí a dospívajících
- při podezření na malabsorpci
- při podezření z toxicity, zejména pokud pacient užívá několik léčivých přípravků současně (viz bod 4.5).

Lékové formy s prodlouženým uvolňováním je možné zvážit zejména u pacientů, kteří užívají vysoké dávky a kteří přechodně trpí nežádoucími účinky jako je diplopie, nauzea, závratě a únava a nabízejí tak optimalizaci dávkovacího režimu (viz bod 4.2).

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.

Monitorování změn krevního obrazu

Při užívání karbamazepinu se vyskytla agranulocytóza a aplastická anémie, nicméně vzhledem k velmi nízké incidenci těchto stavů je těžké určit riziko při užívání karbamazepinu.

V souvislosti s užíváním karbamazepinu se příležitostně nebo častěji vyskytlo přechodné nebo

přetrvávající snížení krevních destiček nebo bílých krvinek. Nicméně tyto změny v krevním obraze jsou přechodné a pravděpodobně neindikují počátek aplastické anémie nebo agranulocytózy. Před zahájením léčby je třeba zkontrolovat krevní obraz a poté pravidelně – první měsíc 1x týdně, později 1x měsíčně, od šestého měsíce 2x až 4x za rok.

V průběhu celé léčby je třeba pacienta kontrolovat. Léčba karbamazepinem musí být okamžitě ukončena, jestliže se u pacienta vyskytne závažná leukopenie (zejména neutropenie) nebo trombocytopenie, kterou doprovází klinické příznaky jako je horečka, bolest v krku nebo významný útlum kostní dřeně.

Závažné kožní reakce a hypersensitivní reakce (viz také bod 4.8)

V průběhu léčby karbamazepinem byly hlášeny závažné a někdy fatální kožní nežádoucí účinky, včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS). 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.

Frekvence výskytu těchto reakcí 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).

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

Bylo prokázáno, že přítomnost alely 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, mají být tyto jedinci vyšetřeni na přítomnost výše uvedené alely před zahájením léčby karbamazepinem (viz bod 4.2). Jestliže je test pozitivní, nemá 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 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 eozinofilií (DRESS), nebo méně závažné akutní generalizované exantematozní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky (viz bod 4.8) u Evropanů a Japonců.

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 %.

Navíc se zdá, že alela HLA-A*3101 má podobnou prevalenci u nativních Američanů, Indů, Arabů a jedinců čínského (národnost Han) a korejského původu, jenž je méně častá u Američanů afrického původu či jedinců thajské či thaiwanské populace.

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 %.

Nejsou k dispozici 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.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS nebo TEN po užití karbamazepinu, nesmí být u pacienta karbamazepin nikdy znovu nasazen.

Pacienty je třeba informovat o možných známkách a příznacích potenciálních hematologických komplikací stejně tak jako o příznacích hypersenzitivních reakcí kůže a jater. Pacienti musí ihned kontaktovat lékaře, pokud se u nich vyskytnou reakce jako je horečka, bolest v krku, vyrážka, vřidky v dutině ústní, malé hematomy, petechie nebo hemoragická purpura stejně tak jako nauzea, zežloutnutí kůže a/nebo otok jater.

Při výskytu známek a příznaků naznačujících hypersenzitivní reakci musí být karbamazepin okamžitě vysazen.

Pacienty s hypersenzitivní reakcí na karbamazepin je třeba informovat, že u přibližně 25 - 30 % těchto pacientů se vyskytuje také hypersenzitivní reakce na oxcarbazepin, může se vyskytnout také zkřížená hypersenzitivita mezi karbamazepinem a jinými antiepileptiky (např. fenytoin, fenobarbital, primidon).

Z důvodu možné fotosenzibilizace se musí pacienti užívající karbamazepin vyvarovat nadměrnému slunění.

Další kožní reakce

Mohou se vyskytnout také mírné kožní reakce, které jsou obvykle přechodné a bez nebezpečí. Obvykle zmizí v průběhu několika dnů nebo týdnů buď při pokračování léčby anebo při snížení dávky.

Nicméně vzhledem k tomu, že je obtížné rozlišit časné příznaky závažnějších kožních reakcí od mírných přechodných reakcí, je třeba pacienta pečlivě sledovat s vědomím, že je třeba přípravek okamžitě vysadit, pokud se reakce při dalším užívání zhorší.

Změny v záchvatech

Stejně jako u jiných antiepileptik, může se i při užívání karbamazepinu u některých pacientů zvýšit četnost záchvatů nebo se mohou objevit nové typy záchvatů. Tento jev může být důsledek předávkování, snížení plasmatické koncentrace současně podávaných antiepileptik nebo paradoxní efekt.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných 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 mají být u pacientů sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a

zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

Psychiatrické účinky

Vysoké dávky karbamazepinu mohou aktivovat latentní psychózu a u starších pacientů zmatenost nebo agitaci.

Glaukom/anticholinergní účinek

Pacienti s glaukomem nebo pacienti s retencí moči musí být informováni o zvýšeném riziku z důvodu anticholinergní aktivity karbamazepinu. U těchto pacientů je tedy třeba pravidelně kontrolovat nitrooční tlak (viz bod 4.8).

Endokrinní účinek

U žen, které užívají hormonální antikoncepci, bylo hlášeno krvácení mimo cyklus.

Užívání karbamazepinu může způsobit syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

Testy funkce jater

Na začátku léčby a pravidelně v průběhu léčby je třeba kontrolovat funkci jater, zejména pak u pacientů s onemocněním jater v anamnéze a u starších pacientů. Pokud se objeví příznaky nebo známky jaterní dysfunkce nebo akutní hepatitidy, musí být karbamazepin okamžitě vysazen.

Testy funkce ledvin

Doporučuje se stanovit základní hodnoty a pravidelně provádět celkovou kontrolu moči a hladinu dusíku močoviny v krvi (BUN).

Hyponatremie

Je známo, že při podávání karbamazepinu se vyskytuje hyponatremie. U pacientů s preexistujícím renálním stavem spojeným s nízkou hladinou sodíku nebo u pacientů léčených současně léčivými přípravky snižujícími hladinu sodíku (např. diuretika, léčivé přípravky určené k léčbě nepřiměřené sekrece ADH) je třeba měřit hladiny sodíku v séru před zahájením terapie karbamazepinem. Poté hladiny sodíku v séru mají být měřeny alespoň po 2 týdnech a potom v měsíčních intervalech po dobu prvních tří měsíců během léčby nebo podle klinické potřeby. Tyto rizikové faktory se mohou týkat zvláště starších pacientů. Pokud je pozorována hyponatremie, je důležitým protipatřením omezení příjmu vody, pokud je to klinicky indikováno.

Hypotyreóza

Karbamazepin může snižovat sérové koncentrace hormonů štítné žlázy přes enzymovou indukci, vyžadující zvýšení dávky hormonů štítné žlázy při substituční léčbě u pacientů s hypotyreózou. Z tohoto důvodu se doporučuje kontrolovat funkci štítné žlázy za účelem přizpůsobení dávkování hormonů štítné žlázy při substituční léčbě (viz bod 4.5).

Nezbytné testy a opatření v případě výskytu určitých příznaků

Kontroly v krátkém intervalu (během 1 týdne) jsou nezbytné v následujících případech:

- Horečka, infekce
- Kožní vyrážka
- Celková astenie
- Bolest v krku, vřídky v ústech

- Časté modřiny
- Zvýšení transamináz
- Snížení leukocytů pod $3\,000/\text{mm}^3$ nebo granulocytů pod $1\,500/\text{mm}^3$
- Snížení trombocytů pod $125\,000/\text{mm}^3$
- Snížení retikulocytů pod 0,3 % (odpovídá $20\,000/\text{mm}^3$)
- Zvýšení železa v séru nad $150\,\mu\text{g/dl}$.

Okamžité přerušení užívání karbamazepinu se musí zvážit v případě:

- Krvácení typu petechie nebo purpura
- Snížení červených krvinek pod 4 miliony/ mm^3
- Snížení hematokritu pod 32 %
- Snížení hemoglobinu pod 11 g/dl
- Snížení leukocytů pod $2\,000/\text{mm}^3$ nebo granulocytů pod $1\,000/\text{mm}^3$ nebo trombocytů pod $80\,000/\text{mm}^3$
- Symptomatická hematopoetická porucha.

Přerušení léčby

Náhlé přerušení léčby karbamazepinem může vést k záchvatům (viz bod 4.2).

Jestliže je třeba u pacienta s epilepsií náhle přerušit léčbu karbamazepinem, přechod na jiné antiepileptikum se musí provést pod ochranou vhodného léčivého přípravku (např. i.v. nebo rektální diazepam nebo i.v. fenytoin).

Pády

Léčba karbamazepinem může být spojena s ataxií, závratěmi, somnolencí, hypotenzí, stavy zmatenosti a sedací (viz bod 4.8), což může vést k pádům a následně ke zlomeninám nebo jiným zraněním. U pacientů s dlouhodobou léčbou karbamazepinem, kteří trpí onemocněními, stavy nebo užívají takové léčivé přípravky, které mohou zhoršit tyto účinky, je třeba opakovaně hodnotit riziko pádů.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cytochrom P450

Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) je hlavním enzymem, který katalyzuje tvorbu aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu. Současné podávání inhibitorů CYP3A4 může mít za následek zvýšení plasmatické koncentrace karbamazepinu, což může vyvolat nežádoucí účinky. Současné podávání induktorů CYP3A4 může zvýšit metabolismus karbamazepinu, což může snížit hladinu karbamazepinu v séru a terapeutický účinek.

Přerušení podávání induktoru CYP3A4 snižuje metabolismus karbamazepinu, což vede ke zvýšení hladiny karbamazepinu v plasmě.

Karbamazepin sám o sobě je silný induktor CYP3A4 a dalších enzymových systémů fáze I a II v játrech a může tak snížit plasmatickou hladinu současně podávaných léčivých přípravků, které se metabolizují zejména CYP3A4 tím, že indukuje jejich metabolismus.

Za tvorbu 10,11-transdiol derivátu z karbamazepin-10,11-epoxidu je zodpovědný enzym lidská

mikrozomální epoxid hydroxyláza. Současné podávání inhibitorů tohoto enzymu může zvýšit koncentraci karbamazepin-10,11-epoxidu v plasmě.

Kontraindikace způsobené interakcemi

- Podávání karbamazepinu je kontraindikováno v kombinaci s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), karbamazepin se může užívat nejdříve za dva týdny po vysazení IMAO (viz bod 4.3).

Současné podávání vyžadující zvláštní pozornost

- Karbamazepin, stejně jako jiné psychoaktivní látky, může snížit toleranci alkoholu. Na druhou stranu alkohol může zvýšit nežádoucí účinky karbamazepinu na centrální nervový systém. Z toho důvodu nesmí pacienti během léčby konzumovat alkohol.
- Současné podávání karbamazepinu a lithia může zvýšit neurotoxický účinek obou látek. Byly zaznamenány následující neurotoxické příznaky: nestabilní chůze, ataxie, horizontální nystagmus, zvýšení mimovolných svalových reflexů, svalové záškuby. Neurotoxické příznaky jsou reverzibilní po vysazení lithia.

Aby se předešlo farmakologické interakci, je nezbytné udržet plasmatickou koncentraci karbamazepinu pod 8 µg/ml a lithium na nízké terapeutické dávce (0,3 – 0,8 mEq/l). To platí v případech, že karbamazepin je použit v kombinaci s lithiem jako profylaxe maniidepresivní psychózy, kterou nelze léčit samotným lithiem. Snížení schopnosti rychle reagovat platí zejména pro kombinaci s lithiem (viz bod 4.7).

- Současné podávání karbamazepinu a diuretik jako je hydrochlorothiazid a furosemid může vést k symptomatické hyponatrémii.
- Současné podávání karbamazepinu a prokarbazinu může zvýšit výskyt hypersenzitivních reakcí (např. exantém, eozinofilie).
- Současné podávání karbamazepinu a antiarytmik, cyklických antidepresiv nebo erytromycinu zvyšuje riziko poruch srdečního vedení.
- Perorální antikoagulační látky jako je warfarin, rivaroxaban, dabigatran, apixaban a edoxaban. Současné užívání karbamazepinu s přímo působícími antikoagulancii může snížit plasmatickou hladinu přímo působících antikoagulačních látek s rizikem trombózy. Proto, pokud je současné užívání nezbytné, doporučuje se pečlivě monitorovat známky a příznaky trombózy.

Další interakce SSRI

Fluoxetin a fluvoxamin (CYP3A4 inhibitory) mohou zvýšit plasmatickou hladinu karbamazepinu až na toxické úrovně. Zdá se, že citalopram, paroxetin a sertralin (metabolizované CYP2D6 a v různé úrovni CYP3A4) významně neovlivňují farmakokinetiku karbamazepinu – jejich koncentrace může být karbamazepinem snížena. Jelikož nefazodon zpomaluje metabolismus karbamazepinu, nedoporučuje se užívat karbamazepin v kombinaci s nefazodonem.

Užívání karbamazepinu se SSRI vzácně vedlo k hyponatrémii, serotoninovému syndromu a parkinsonismu.

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit plasmatickou koncentraci karbamazepinu

Analgetika, protizánětlivé látky

Dextropropoxyfen

Androgeny

Danazol

Antibiotika

Makrolidová antibiotika (např. erythromycin, troleandomycin, josamycin, klarithromycin), ciprofloxacin

Antidepresiva

Desipramin, fluoxetin, fluvoxamin, nefazodon (viz také „SSRI“ výše), paroxetin, trazodon, viloxazin

Antiepileptika

Stiripentol, vigabatrin

Antimykotika

Azoly (např. itraconazol, ketokonazol, flukonazol, vorikonazol). V případě současného podávání vorikonazolu a karbamazepinu se zdá být vhodné zvýšit dávku azolového antimykotika a pečlivě monitorovat koncentraci karbamazepinu. V případě současného podávání s itraconazolem je třeba monitorovat antifungální aktivitu a pokud je třeba, zvýšit dávku itraconazolu.

Antihistaminika

Terfenadin

Antipsychotika

Olanzapin

Antivirotika

Inhibitory proteázy k léčbě HIV (např. ritonavir)

Klozapin

Při současném podávání karbamazepinu a klozapinu může dojít ke zvýšení závažných hematologických nežádoucích účinků klozapinu.

Inhibitory karboanhydrázy

Acetazolamid

Kardiovaskulární přípravky

Verapamil, diltiazem

Léčivé přípravky s účinkem na gastrointestinální trakt

Omeprazol, pravděpodobně i cimetidin (v dávce 800 mg nebo přechodně na začátku léčby cimetidinem)

Myorelaxancia/antispasmodika

Oxybutynin, dantrolen

Antiagregancia

Ticlopidin

Ostatní

Chinin, chinidin, nikotinamid (ve vysokých dávkách)

Grapefruitový džus

Grapefruitový džus zvyšuje hladinu karbamazepinu. Při užívání karbamazepinu je třeba se vyvarovat konzumaci grapefruitového džusu.

Látky, které mohou zvýšit plasmatické hladiny aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu

Zvýšení plasmatické hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu může způsobit nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost, ataxie, diplopie). Dávkování karbamazepinu je třeba odpovídajícím způsobem upravit a/nebo sledovat plasmatické hladiny při souběžném užívání s těmito látkami:

Antipsychotika (např. loxapin, kvetiapin), felbamát, fenytoin, primidon, brivaracetam, progabid, kyselina valproová, valnoktamid a valpromid.

Látky, které mohou snížit plasmatickou hladinu karbamazepinu

Dávka karbamazepinu se musí upravit v případě, že je současně podáván s následujícími látkami:

Antiepileptika

Felbamát, mesuximid a fensuximid, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin a fosfenytoin, primidon, a ačkoliv jsou data částečně protichůdná, pravděpodobně i klonazepam.

Antituberkulotika

Rifampicin

Bronchodilatační látky nebo antiastmatika

Theofylin, aminofylin

Léčivé přípravky s účinkem na gastrointestinální trakt

Lansoprazol

Antineoplastika

Např. cisplatina, doxorubicin

Tricyklická antidepresiva

Tricyklická antidepresiva mohou soutěžit s karbamazepinem o hepatální mikrosomální enzymatický systém. Nicméně tricyklická antidepresiva mohou snížit křečový práh, a proto se mají u pacientů s epilepsií užívat s opatrností.

Další interakce

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*)

Vliv karbamazepinu na plasmatickou koncentraci současně podávaných léčivých přípravků

Karbamazepin může snížit – nebo v některých případech dokonce i zrušit – účinek mnoha léčivých přípravků. Proto při současném podávání karbamazepinu s následujícími látkami může být zapotřebí k získání požadované klinické odpovědi upravit dávku, zejména na začátku nebo při přerušení léčby karbamazepinem:

Neuroleptika nebo metoklopramid

Současné užívání karbamazepinu s neuroleptiky nebo metoklopramidem může přispět k výskytu nežádoucích neurologických účinků. Jakákoliv předchozí léčba neuroleptiky musí skončit minimálně

8 týdnů předem. Dále je při společném užívání s neuroleptiky zvýšené riziko rozvoje Stevensova-Johnsonova syndromu nebo neuroleptického maligního syndromu.

U pacientů léčených neuroleptiky se musí vzít v úvahu, že karbamazepin může snížit plasmatickou hladinu těchto léčivých látek a tím zhoršit klinický obraz. Může být zapotřebí upravit případnou dávku neuroleptik.

Analgetika, protizánětlivé látky

Buprenorfin, metadon, paracetamol (dlouhodobé užívání paracetamolu (acetaminofenu) a karbamazepinu může být hepatotoxické), fenazon, tramadol

Anthelmintika

Albendazol, mebendazol, prazikvantel

Antibiotika

Doxycyklin, rifabutin

Antituberkulotika

Isoniazid výrazně a velmi rychle zvyšuje koncentraci karbamazepinu a může se vyskytnout (hepato)toxická.

Antidepresiva

Bupropion (karmabazepin může snížit plasmatickou koncentraci bupropionu a zvýšit metabolit hydroxybupropion, čímž se sníží klinický účinek a bezpečnost bupropionu), citalopram, mianserin, mirtazapin, nefazodon (viz také „SSRI“), paroxetin, trazodon, sertralin a tricyklická antidepresiva (např. imipramin, amitriptylin, nortriptylin, klomipramin)

Antiemetika

Aprepitant

Antiepileptika

Klobazam (podle hlášení může klobazam současně zvýšit plasmatickou koncentraci karbamazepinu a jeho metabolitu), klonazepam, diazepam, etosuximid, felbamát, lamotrigin, eslikarbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, primidon, tiagabin, topiramát, kyselina valproová, zonisamid.

Bylo hlášeno, že karbamazepin může buď zvýšit, nebo snížit plasmatickou koncentraci fenytoinu.

Antimykotika

Itrakonazol (viz také výše)

Antipsychotika

Klozapin (může se vyskytnout zvýšení závažných hematologických nežádoucích účinků klozapinu), haloperidol, bromperidol, olanzapin, kvetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon

Antivirotika

Inhibitory proteázy k léčbě HIV (např. indinavir, ritonavir, sachinavir), nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. nevirapin)

Anxiolytika

Alprazolam, midazolam

Bronchodilatancia, antiastmatika

Theofylin

Kardiovaskulární přípravky

Blokátory kalciových kanálů (dihydropyridin), např. felodipin, digoxin, ivabradin

Kortikosteroidy

Např. prednisolon, dexamethason (karbamazepin zvyšuje metabolismus kortikosteroidů, karbamazepin může způsobit falešné výsledky supresního dexamethasonového testu)

Přípravky určené k léčbě erektilní dysfunkce

Tadalafil

Imunosupresiva

Cyklosporin, everolimus, sirolimus, takrolimus

Cytostatika

Např. imatinib, irinotekan, methotrexát, paklitaxel, teniposid, cyklofosamid, lapatinib, temsirolimus

Přípravky k léčbě onemocnění štítné žlázy

Karbamazepin zvyšuje eliminaci hormonů štítné žlázy u pacientů s hypotyreoidismem. Proto je třeba u pacientů, kteří užívají substituční terapii (např. levotyroxin), na začátku a na konci léčby karbamazepinem stanovit tyroidální parametry. Může být zapotřebí upravit dávku substituční léčby.

Neuromuskulární blokátory

Karbamazepin může ovlivnit účinnost myorelaxancií jako je pankuronium. Díky tomu je možná rychlá reversní neuromuskulární blokáda. Pacienty je třeba z tohoto důvodu monitorovat a v případě potřeby je nutné zvýšit dávku myorelaxancia.

Estrogen a/nebo progesteron

Léčivé přípravky obsahující estrogen a/nebo progesteron, včetně perorální antikoncepce a hormonální substituční léčby (viz bod 4.4 a 4.6): U pacientek užívajících tuto léčbu může dojít ke snížení antikoncepčního účinku pravděpodobně indukci jejich metabolismu a dále ke krvácení mimo cyklus a špinění.

Interference se serologickým testováním

Karbamazepin a metabolit 10,11-epoxid může způsobit falešně pozitivní výsledek koncentrace tricyklických antidepresiv při použití metody fluorescenční polarizační imunoeseje.

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 Neurotop retard 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 spojených 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.

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. 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.

V souvislosti s užíváním karbamazepinu a jiných současně užívaných antiepileptik u matky se vyskytly případy záchvatů a/nebo respirační tísně u novorozence, ale bylo hlášeno také několik případů zvracení, průjmů a/nebo snížené chuti k jídlu u novorozence. Tyto reakce mohou být známkou syndromu odnětí u novorozence.

Kojení

Karbamazepin a jeho aktivní metabolit přecházejí do mateřského mléka v různém, i vyšším množství (asi 25–60 % plazmatické koncentrace matky). U kojených dětí byly v několika případech plazmatické hladiny karbamazepinu pod limitem detekce, v některých případech byly detekovatelné, ale zpravidla výrazně nižší, než jsou hladiny s léčebným účinkem. U několika kojených dětí byly hlášeny nežádoucí účinky, jako spavost, slabé sání, zvracení či cholestatická žloutenka (zpravidla matka užívala ještě další léky nebo karbamazepin i během těhotenství). Možné riziko pro kojence je třeba dobře zvážit vzhledem k přínosům kojení. Žena léčená karbamazepinem může kojit za předpokladu pečlivého sledování dítěte; pokud se objeví závažnější potíže jako nadměrná spavost, výraznější neprospívání, alergická

kožní reakce či žloutenka, je třeba zvážit přerušení kojení. V takovém případě má být kojení ukončeno postupně, aby se předešlo příznakům z vysazení.

Dle několika dlouhodobých studií kojené děti matek léčených karbamazepinem nevykazují odchylky v růstu, vývoji ani v IQ.

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.

Fertilita

Velmi vzácně byly hlášeny případy poruchy mužské fertility a/nebo abnormální spermatogeneze, kauzální vztah nebyl nalezen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost reagovat může být ovlivněna onemocněním vyvolávajícím záchvaty a nežádoucími účinky karbamazepinu včetně závratí, ospalosti, ataxie, diplopie, narušené akomodace a rozmazaného vidění, zejména na začátku léčby nebo v souvislosti s úpravou dávkování. Pacienti proto musí být obezřetní, pokud řídí nebo obsluhují stroje. Schopnost řídit a obsluhovat stroje musí individuálně zhodnotit lékař.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou obecně závislé na dávce a vyskytují se zejména na začátku léčby a/nebo u starších pacientů. Obvykle spontánně vymizí během několika dní nebo po přechodném snížení dávky: závrať, bolest hlavy, ataxie, ospalost, únava, diplopie, nauzea a zvracení stejně jako alergické kožní reakce.

Výskyt nežádoucích účinků postihujících CNS může být projevem předávkování nebo výrazného kolísání plasmatických hladin. V těchto případech se doporučuje kontrolovat plasmatickou hladinu.

Klasifikace četnosti nežádoucích účinků:

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)

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Infekce a infestace</i>	Není známo	Reaktivace infekce herpesvirem (HHV-6)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Velmi časté	Leukopenie ¹
	Časté	Trombocytopenie Eosinofilie
	Vzácné	Leukocytóza Lymfadenopatie
	Velmi vzácné	Krevní dyskrázie ² : Agranulocytóza Aplastická anémie Pancytopenie Hemolytická anémie Megaloblastická anémie Neregenerativní anémie Retikulocytóza
	Není známo	Útlum kostní dřeně
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Opožděné hypersensitivní reakce ³
	Velmi vzácné	Akutní alergická/anafylaktická reakce Angioedém Hypersenzitivní reakce plic ⁴

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	Retence tekutiny Hyponatremie Anorexie
	Vzácné	Snížená chuť k jídlu
	Velmi vzácné	Akutní intermitentní porfyrie Porfyria variegata Porfyria cutanea tarda Nedostatek kyseliny listové ⁵ Poruchy metabolismu kostí
	Není známo	Hyperamonemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Vzácné	Halucinace (vizuální nebo sluchové) Deprese Agresivita Neklid Agitace Zmatenost
	Velmi vzácné	Aktivace latentní psychózy
<i>Poruchy nervového systému</i>	Velmi časté	Závratě Ataxie Somnolence
	Časté	Bolest hlavy
	Méně časté	Mimovolní pohyby: Asterixis Dystonie Škubání svalů Tiky Nystagmus
	Vzácné	Poruchy pohybu: Orofaciální dyskineze Poruchy očních pohybů Poruchy řeči (např. dysartrie, špatně srozumitelná řeč) Choreoatetóza Neuropatie Periferní parestézie Paréza
	Velmi vzácné	Dysgeusie Neuroleptický maligní syndrom Aseptická meningitida ⁶
	Není známo	Sedace Poruchy paměti Exacerbace sclerosis multiplex

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy oka</i>	Časté	Přechodné poruchy zraku: Porucha akomodace Diplopie Rozmazané vidění
	Velmi vzácné	Zákal čočky Konjunktivitida Retinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Velmi vzácné	Poruchy sluchu: Tinitus Hyperakuze Hypoakuze Změna vnímání zvuku
<i>Srdeční poruchy</i>	Vzácné	Porucha vedení
	Velmi vzácné	Bradykardie Arytmie AV blok ⁷ Zhoršení koronárního onemocnění srdce ⁸ Městnavé srdeční selhání Zhoršení onemocnění věnčitých tepen
<i>Cévní poruchy</i>	Vzácné	Hypertenze Hypotenze
	Velmi vzácné	Oběhový kolaps Tromboembolie ⁹ Trombofobitida
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Velmi časté	Nauzea Zvracení
	Časté	Nedostatek apetitu Sucho v ústech
	Méně časté	Průjem Zácpa
	Vzácné	Bolest břicha
	Velmi vzácné	Stomatitida Gingivitida Glositida Pankreatitida
	Není známo	Kolitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Vzácné	Hepatitida ¹⁰ Žloutenka Syndrom mizejících žlučových
	Velmi vzácné	Granulomatózní hepatitida Selhání jater

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Velmi časté	Alergická dermatitida Urtikárie ¹¹
	Méně časté	Exfoliativní dermatitida Erythrodermie
	Vzácné	Systémový lupus erythematoses Pruritus
	Velmi vzácné	Závažné kožní nežádoucí reakce (SCARs): Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) ¹² Toxická epidermální nekrolýza (TEN, Lyellův syndrom) Reakce fotosensitivity Erythema multiforme, erythema nodosum Změny pigmentace Purpura Akné Hyperhydróza Alopécie Hirsutismus
	Není známo	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP) Léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) Lichenoidní keratóza ¹³ Onychomadéza
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Vzácné	Svalová slabost
	Velmi vzácné	Osteomalacie Osteoporóza Artralgie Myalgie Svalové spasmy
	Není známo	Zlomeniny
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Velmi vzácné	Intersticiální nefritida Renální selhání Renální poškození Albuminurie Proteinurie Hematurie Oligurie Azotémie Poruchy mikce: Dysurie Polakisurie Retence moči

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Velmi vzácné	Sexuální dysfunkce: Impotence Snížené libido Porucha fertility u mužů Abnormální spermatogenese ¹⁴ Galaktorea Gynekomastie
<i>Celkové poruchy a reakce v místě podání</i>	Velmi časté	Únava
	Časté	Edém
<i>Vyšetření</i>	Velmi časté	Hypogamaglobulinemie Zvýšení gama-GT ¹⁵
	Časté	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení osmolality krve ¹⁶
	Méně časté	Zvýšení transamináz
	Velmi vzácné	Zvýšení nitroočního tlaku Zvýšený cholesterol v krvi Zvýšení HDL Zvýšené triglyceridy v krvi Abnormální funkce štítné žlázy: Snížení L-tyroxinu ¹⁷ Zvýšená hladina TSH ¹⁸ Zvýšení prolaktinu v krvi Snížení kalcia v plasmě Snížení 25-hydroxycholecalciferolu v krvi Zvýšení hladiny BUN
	Není známo	Snížení kostní denzity Snížení hladiny kyseliny listové Snížená koncentrace vitamínu B12 Zvýšení koncentrace homocysteinu v plasmě
<i>Poranění, otravy a procedurální komplikace</i>	Není známo	Pády ¹⁹

1) Podle údajů z literatury se benigní leukopenie přechodně vyskytuje u přibližně 10 % a trvale u 2 % případů

2) Někdy život ohrožující

3) Postihují více orgánů s horečkou, vyrážkou, vaskulitidou, lymfadenopatií, pseudolymfom, bolest kloubů (artralgie), eosinofilie, zvětšení jater a sleziny nebo abnormální funkční testy jater a syndrom mizejících žlučovýchodů (destrukce a mizení intrahepatálních žlučovýchodů) v různé kombinaci. Další orgány jako jsou plíce, ledviny, pankreas, srdeční sval a střevo mohou být také postiženy.

4) Doprovázené horečkou, dušností, pneumonitidou nebo pneumonií (alveolitida).

5) Viz bod 4.6 a tabulka nežádoucích účinků „Endokrinní poruchy“

- 6) Doprovázená myoklonem a periferní eozinofilii
- 7) V individuálních případech se synkopou a hypotenzí nebo hypertenzí
- 8) Zejména u starších pacientů nebo pacientů se známou srdeční dysfunkcí
- 9) Např. plicní embolie
- 10) Cholestatická, hepatocelulární nebo smíšený typ
- 11) Někdy závažná
- 12) Vzácně hlášený v některých asijských zemích (viz bod 4.4) 13) Více informací viz bod 4.2 a 4.4
- 14) Doprovázeno sníženým počtem spermií a/nebo jejich pohyblivostí
- 15) Z důvodu indukce jaterních enzymů – obvykle bez klinické důležitosti.
- 16) Z důvodu účinku podobnému antidiuretickému hormonu, v individuálních případech může vést k intoxikaci vodou, doprovázenou letargií, zvracením, bolestí hlavy, zmateností, neurologickými poruchami.
- 17) Volný tyroxin FT₄, tyroxin T₄, trijodotyronin T₃
- 18) Obvykle bez klinické manifestace
- 19) Ve spojení s léčbou karbamazepinem indukovanou ataxií, závratěmi, somnolencí, hypotenzí, stavy zmatenosti, sedací (viz bod 4.4)

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

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Při vyhodnocování intoxikace se musí vzít v úvahu možnost mnohonásobné intoxikace, např. požitím více léčivých přípravků např. při sebevražděm pokusu.

Předávkování karbamazepinem bylo hlášeno při velmi vysokých dávkách (4 – 20 g). Plasmatická koncentrace u těchto hlášených případů byla vždy vyšší než 20 µg/ml. Plasmatická koncentrace 38 µg/ml nebyla pro pacienta fatální. V literatuře byly popsány fatální případy předávkování karbamazepinem.

Příznaky

Známky a příznaky předávkování obvykle zahrnují postižení centrálního nervového systému, kardiovaskulárního systému a respiračního systému.

Centrální nervový systém: deprese CNS, desorientace, snížená úroveň vědomí, agitace, halucinace, kóma, rozmazané vidění, špatně srozumitelná mluva, dysartrie, nystagmus, tremor, ataxie, dyskineze, na počátku hyperreflexie, později hyporeflexie, křeče, poruchy psychomotoriky, myoklonus, hypotermie, mydriáza.

Kardiovaskulární systém: tachykardie, kolísání krevního tlaku (hypotenze, někdy hypertenze), srdeční arytmie, poruchy vedení s rozšířením QRS komplexu, synkopa.

Respirační systém: respirační deprese, plicní edém.

Gastrointestinální systém: zvracení, opožděné vyprazdňování žaludku, snížená motilita střev.

Renální funkce: retence moči, oligurie nebo anurie, retence tekutin, intoxikace vodou z důvodu podobného účinku karbamazepinu jako má antidiuretický hormon.

Laboratorní výsledky: hyponatremie, je možný výskyt metabolické acidózy, hyperglykemie, zvýšení svalové kreatinfosfokinázy.

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum při předávkování karbamazepinem.

Léčba příznaků předávkování závisí na stavu pacienta. To zahrnuje hospitalizaci a zjištění plasmatické koncentrace k potvrzení intoxikace karbamazepinem a ke zjištění rozsahu předávkování. Pokud je třeba, lze zvážit laváž žaludku co nejdříve po požití s podáním aktivního uhlí. Opožděné vyprazdňování žaludku může vést k opožděné absorpci, a tak i k relapsu během zotavování.

Může být zapotřebí podpůrná léčba na jednotce intenzivní péče, monitorování srdce a úprava elektrolytové rovnováhy.

Zvláštní doporučení

Hypotenze: podání dopaminu nebo dobutaminu i.v. Poruchy srdečního rytmu: individuální léčba.

Křeče: podání benzodiazepinu (např. diazepam) nebo jiných antiepileptik, např. fenobarbital (pouze s opatrností z důvodu dalšího zvýšení respirační deprese) nebo paraldehydu.

Hyponatremie (intoxikace vodou): omezení tekutin a pomalá, opatrná infuze 0,9% roztoku NaCl i.v. Tato opatření mohou být užitečná jako prevence poškození mozku.

Doporučuje se hemoperfuze s aktivním uhlím.

Zvýšená diuréza, hemodialýza a peritoneální dialýza není účinná z důvodu vysoké vazby karbamazepinu na bílkoviny.

Z důvodu opožděné absorpce lze očekávat možný relaps nebo zhoršení příznaků 2. – 3. den po předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty karboxamidu ATC kód: N03AF01

Mechanismus účinku karbamazepinu je objasněn jen částečně. Karbamazepin stabilizuje podrážděnost buněčné membrány, zabráňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje šíření excitačních impulzů na synapsích. Zdá se, že zabráňuje opakovanému spouštění na sodíku závislého akčního potenciálu depolarizovaného neuronu a blokáda napětí senzitivních sodíkových kanálků může být hlavním mechanismem působení karbamazepinu.

Zatímco snížení uvolňování glutamátu a stabilizace neuronálních membrán může být zodpovědná za antiepileptický efekt, brzdící vliv na obrat dopaminu a noradrenalinu by mohl být zodpovědný za antimanické vlastnosti karbamazepinu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Rychlost absorpce karbamazepinu se u různých pacientů liší, ale vstřebávání je téměř kompletní. Rychlost se dá zpomalit podáváním po jídle, což napomáhá tolerovat vyšší dávky.

Distribuce a biotransformace

Po podání jednorázové dávky má karbamazepin relativně dlouhý biologický poločas (25-65 hodin), který se ale zkracuje autoindukcí jaterních enzymů při opakovaném podání až na 12-17 hodin. Během prvních týdnů podávání lze předpokládat značnou úpravu dávek.

Distribuce je pomalá a omezená pouze na bohatě perfundované tkáně. Distribuční objem je přibližně 1 l/kg tělesné hmotnosti. 70-80 % karbamazepinu se váže na plasmatické bílkoviny.

Karbamazepin se metabolizuje v játrech, z části na 10,11-dihydro-derivát, který je potom konjugován. Tento derivát se tvoří přes stabilní epoxid, karbamazepin-10,11-epoxid, který má antikonvulzivní účinky.

Eliminace

2-3 % podaného karbamazepinu se vylučují v nezměněné formě močí.

Terapeutické rozmezí stabilní plasmatické koncentrace karbamazepinu je 3-12 µg/ml. Mnoho pacientů si stěžuje na diplopii při koncentraci nad 7 µg/ml, jiní tolerují i koncentrace nad 10 µg/ml, zvláště pokud jde o monoterapii.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Z důvodu vyšší eliminace karbamazepinu může být u dětí k udržení terapeutické koncentrace zapotřebí vyšší dávky karbamazepinu (v mg/kg) než u dospělých.

Starší osoby (65 let a starší)

V porovnání s dospělými pacienty nejsou žádné známky jiné farmakokinetiky u starších pacientů v porovnání s mladšími dospělými.

Porucha funkce jater nebo ledvin

Nejsou dostupné žádné údaje o farmakokinetice u pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Orální LD₅₀ u myši je 1100-3750 mg/kg tělesné hmotnosti, u potkanů 3850-4025 mg/kg, u králíků 1500-2680 mg/kg a u morčat 920 mg/kg tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

granulovaný methakrylátový kopolymer RS

kopolymer MA/MMA 1:1

koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát

mastek

sodná sůl karboxymethylškrobu

mikrokrystalická celulóza

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr, krabička. Velikost balení: 50 tablet

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině. Překlad textu je uvedený v Příbalové informaci.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H., Schlossplatz 1, 8502 Lannach, Rakousko

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE:

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/007/91-A/C/PI/014/22

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

13. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 9. 2022