

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Neurotop 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 200 mg karbamazepinu.

Pomocné látky se známým účinkem: 83,6 mg laktózy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: kulaté bílé ploché tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tabletu 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.

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

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

Vysvětlení nedostatečné kontroly záchvatů nebo rozvoje intolerance může poskytnout zjištění plazmatické 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).

Terapeutické koncentrace karbamazepinu v plazmě se obvykle pohybují v rozmezí 4–12 µg/ml (17–50 µmol/l), což odpovídá dávce 10–30 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Změny léčby z nebo na karbamazepin musí probíhat oboustranně v malých krocích.

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.

Dospělí

Počáteční dávka 100–200 mg jednou až dvakrát denně, a poté se denní dávka pomalu zvyšuje až do dosažení požadovaného účinku, obvykle 800–1200 mg (400 mg dvakrát až třikrát denně).

U dospělých může být zapotřebí maximální denní dávky 1600–2000 mg.

Dospívající od 15 let

Počáteční dávka 100–200 mg jednou až dvakrát denně, a poté se denní dávka pomalu zvyšuje až do dosažení požadovaného účinku, obvykle 800–1200 mg (400 mg dvakrát až třikrát denně).

Maximální denní dávka je 1200 mg.

Pediatrická populace (do 15 let)

Úvodní dávka

U dětí ve věku do 4 let je doporučená počáteční dávka 20–60 mg denně, která se každý druhý den zvyšuje o 20–60 mg. Tento přípravek není vhodný k zahájení léčby u dětí do 4 let z důvodu síly přípravku.

U dětí starších než 4 roky se léčba zahajuje dávkou 100 mg denně, dávka se v týdenních intervalech zvyšuje až o 100 mg.

Nesmí se překročit níže uvedené dávkovací rozpětí.

Udržovací dávka

10–20 mg/kg tělesné hmotnosti denně v rozdělených dávkách:

Do 1 roku (až do tělesné hmotnosti přibližně 10 kg):	100–200 mg denně
1–5 let (tělesná hmotnost přibližně 10–20 kg):	200–400 mg denně
6–10 let (tělesná hmotnost přibližně 20–35 kg):	400–600 mg denně
11–15 let (tělesná hmotnost přibližně 35–55 kg):	600–1000 mg denně

Maximální doporučená dávka

Do 6 let	35 mg/kg denně
6–15 let	1 000 mg denně

Léčba mánie a profylaxe bipolární afektivní poruchy

Úvodní dávka 100–400 mg denně rozdělená do několika dávek se postupně zvyšuje, dokud nejsou příznaky pod kontrolou (rozmezí dávek mezi 400–1600 mg denně). Obecně je vhodné užívat 400–600 mg denně ve dvou až třech dávkách.

Při léčbě akutní mánie má zvýšení dávek proběhnout poměrně rychle, zatímco při profylaxi bipolární poruchy se kvůli zajištění optimální snášenlivosti doporučují malé přírůstky dávek.

Neuralgie trigeminu a diabetická neuropatie

Obvyklá úvodní dávka je 100–400 mg denně. Nižší úvodní dávka může být dostačující pro starší nebo vnímavé pacienty. Dávka se zvyšuje až do dosažení úlevy od bolesti (obecně až do dávky 600–800 mg denně, rozdělených do 3–4 dávek, maximální dávka je 1200 mg denně). Poté má být postupným snižováním dávek dosaženo minimální účinné dávky.

Jakmile je dosaženo úlevy od bolesti, je třeba se pokusit postupně ukončit léčbu.

Starší pacienti (65 let a více)

Z důvodu rozdílné farmakokinetiky antiepileptik je třeba opatrnosti při stanovení dávkování přípravku Neurotop u starších pacientů. Doporučuje se úvodní dávka 100 mg dvakrát denně.

Diabetes insipidus centralis: obvyklá dávka je 600 mg za den.

Prevence záchvatů při odnětí alkoholu

Obecně se užívá 600–800 mg denně rozdělených do dvou dávek. V závažných případech lze dávku během několika prvních dní zvýšit. Následně se dávka postupně snižuje až se vysadí.

Na začátku léčby závažných příznaků odnětí alkoholu se karbamazepin podává v kombinaci s léčivými přípravky ze skupiny sedativ/hypnotik (např. klomethiazol, chlordiazepoxid). Jakmile akutní stadium poleví, pokračuje se s léčbou karbamazepinem v monoterapii.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater může být zapotřebí snížení dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je použití karbamazepinu kontraindikováno (viz bod 4.3).

U pacientů se závažnými kardiovaskulárními poruchami může být zapotřebí snížení dávky.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

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

Starší pacienti nebo pacienti s velkou podváhou

Doporučuje se léčbu zahájit dávkou 100 mg dvakrát denně.

Pacienti čínského 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).

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/přerušování terapie

Délka podávání se individuálně liší a je určena lékařem.

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).

Přechod na tablety s prodlouženým uvolňováním

Při převádění pacienta z lékové formy s okamžitým uvolňováním na tablety s prodlouženým uvolňováním je vhodné použít stejné dávky. U některých pacientů může být zapotřebí upravit celkovou denní dávku, zejména v případě, kdy pacient užívá další antiepileptikum (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají s jídlem nebo po jídle a zapíjejí dostatečným množstvím tekutiny, ne však grapefruitovým džusem (viz bod 5.2).

Tablety je možné pūlit, pro malé děti je lze rozpustit v trošce vody (roztok je pak třeba užít okamžitě).

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 plazmě a mezi plazmatickou koncentrací a klinickou účinností nebo snášenlivostí poměrně slabý, může být zapotřebí monitorovat plazmatickou 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 u kterých se objevují přechodné nežádoucí 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 hypersenzitivní 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 jako 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 zahájena, 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 osob japonského a korejského původu (<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 exantematózní pustulózy (AGEP) a makulopapulózní vyrážky (viz bod 4.8) u Evropanů a osob japonského původu.

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 thajwanské 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 oxkarbazepin, 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 plazmatické 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 jejich pečovatelé) 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 protiopatřením 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/mm³ nebo granulocytů pod 1 500/mm³
- Snížení trombocytů pod 125 000/mm³
- Snížení retikulocytů pod 0,3 % (odpovídá 20 000/mm³)
- Zvýšení železa v séru nad 150 µg/dl.

Okamžité přerušení užívání karbamazepinu se musí zvážit v případě:

- Krvácení typu petechie nebo purpura
- Snížení červených krvinek pod 4 miliony/mm³

- Snížení hematokritu pod 32 %
- Snížení hemoglobinu pod 11 g/dl
- Snížení leukocytů pod 2 000/mm³ nebo granulocytů pod 1 000/mm³ nebo trombocytů pod 80 000/mm³
- 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 mají onemocnění, stavy nebo užívají takové léčivé přípravky, které mohou zhoršit tyto účinky, je třeba opakovaně hodnotit riziko pádů.

Přípravek Neurotop obsahuje laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Neurotop obsahuje 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 plazmatické 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 plazmě.

Karbamazepin sám o sobě je silný induktor CYP3A4 a dalších enzymových systémů fáze I a II v játrech a může tak snížit plazmatickou 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 plazmě.

Kontraindikace v důsledku interakcí

- Podávání karbamazepinu je kontraindikováno v kombinaci s inhibitory monoaminoxidázy (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 plazmatickou 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 maniodepresivní 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 hyponatremii.
- 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 antikoagulancia jako je warfarin, rivaroxaban, dabigatran, apixaban a edoxaban. Současné užívání karbamazepinu s přímo působícími antikoagulancii může snížit plazmatickou hladinu přímo působících antikoagulancií 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 plazmatickou hladinu karbamazepinu až na toxické úrovni. 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 hyponatremii, serotoninovému syndromu a parkinsonismu.

Léčivé přípravky, které mohou zvýšit plazmatickou 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
Tiklopidin

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 plazmatické hladiny aktivního metabolitu karbamazepin-10,11-epoxidu

Zvýšení plazmatické hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu může způsobit nežádoucí účinky (např. závrať, ospalost, ataxii, diplopii). Dávkování karbamazepinu je třeba odpovídajícím způsobem upravit a/nebo sledovat plazmatické 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 plazmatickou 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 plazmatickou 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 plazmatickou hladinu těchto léčivých látek a tím zhoršit klinický obraz. Může být zapotřebí upravit případnou dávku neuroleptik.

Analgetika, protizánětlivé látky
Buprenorfin, metadon, paracetamol (při dlouhodobém užívání paracetamolu a karbamazepinu se může vyskytnout hepatotoxicita), fenazon, tramadol

Anthelmintika
Albendazol, mebendazol, prazikvantel

Antibiotika
Doxycyklin, rifabutin

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

Antidepresiva
Bupropion (karbamazepin může snížit plazmatickou 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 plazmatickou 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 plazmatickou 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, cyklofosfamid, 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 reverzní 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 imunoanalýzy.

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 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.

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 kojít 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 hodnotit 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 plazmatických hladin. V těchto případech se doporučuje kontrolovat plazmatickou 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 Retikulocytóza
	Není známo	Útlum kostní dřeně
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Vzácné	Opožděné hypersenzitivní reakce ³
	Velmi vzácné	Akutní alergická/anafylaktická reakce Angioedém Hypersenzitivní reakce plic ⁴
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Časté	Retence tekutiny Hyponatremie Anorexie

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
	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

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
	Není známo	Sedace Poruchy paměti Exacerbace sclerosis multiplex
Poruchy oka	Časté	Přechodné poruchy zraku: Porucha akomodace Diplopie Rozmazané vidění
	Velmi vzácné	Zákal čočky Konjunktivitida Retinopatie
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	Poruchy sluchu: Tinitus Hyperakuze Hypoakuze Změna vnímání zvuku
Srdeční poruchy	Vzácné	Porucha vedení
	Velmi vzácné	Bradykardie Arytmie AV blok ⁷ Zhoršení koronárního onemocnění srdce ⁸ Městnavé srdeční selhání Zhoršení onemocnění věnčitých tepen
Cévní poruchy	Vzácné	Hypertenze Hypotenze
	Velmi vzácné	Oběhový kolaps Tromboembolie ⁹ Tromboflebitida
Gastrointestinální poruchy	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
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	Hepatitida ¹⁰ Žloutenka Syndrom mizejících žlučovodů
	Velmi vzácné	Granulomatózní hepatitida Selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alergická dermatitida Urtikárie ¹¹
	Méně časté	Exfoliativní dermatitida
	Vzácné	Systémový lupus erythematodes Pruritus

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
	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 Hyperhidróza 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 tkáně</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
<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

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinek
	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 plazmě Snížení 25-hydroxycholecalciferolu v krvi Zvýšení hladiny BUN
	Není známo	Snížení kostní denzity Snížení hladiny kyseliny listové Snížená koncentrace vitamínu B ₁₂ Zvýšení koncentrace homocysteinu v plazmě
Poranění, otravy a procedurální komplikace	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 eozinofilií

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 prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: 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 sebevražedném pokusu.

Předávkování karbamazepinem bylo hlášeno při velmi vysokých dávkách (4 – 20 g). Plazmatická koncentrace u těchto hlášených případů byla vždy vyšší než 20 µg/ml. Plazmatická 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, dezorientace, snížená úroveň vědomí, agitace, halucinace, kóma, rozmazané vidění, špatně srozumitelná mluva, dysartrie, nystagmus, tremor, ataxie, dyskineze, na počátku hyperreflexie, později hyporeflexie, epileptické záchvaty (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 plazmatické 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.

Epileptické záchvaty (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: NO3AF01

Karbamazepin stabilizuje podrážděnost buněčné membrány, zabraňuje opakovaným neuronálním výbojům a snižuje šíření excitačních impulzů na synapsích.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

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.

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 plazmatické 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.

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

Terapeutické rozmezí stabilní plazmatické 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.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Stejně jako u jiných látek, které indukují jaterní enzymy, byla nalezena vyšší incidence hepatomů a benigních testikulárních adenomů u potkanů, kterým bylo perorálně podáváno 250 mg/kg tělesné hmotnosti/den po dobu 2 let. Význam tohoto zjištění pro člověka není znám. Testy mutagenity s karbamazepinem a jeho metabolity byly negativní.

Perorální 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

Monohydrát laktózy, kukuřičný škrob, želatina, sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A), magnesiumstearát, mastek.

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC (žlutý) / Al blistr, krabice.

Velikost balení: 50 tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH

Schlossplatz 1

8502 Lannach
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/120/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 5. 1992

Datum posledního prodloužení registrace: 9.9.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 7. 2023